

**Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik III
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Hiddemann**

**Hochdosierte intravenöse Immunglobuline in der Primärtherapie der akuten
GvHD nach allogener hämatopoetischer Stammzell-Transplantation:
Ergebnisse einer retrospektiven Analyse**

**Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**Vorgelegt von
Oliwia Berand
aus
Myslowitz
Jahr
2016**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatterin: Priv. Doz. Dr. med. Christina Rieger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christoph Salat

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:** Dr. med. Roland Reibke

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.02.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	7
1.1	Die Geschichte der Knochenmarktransplantation (KMT).....	7
1.2	Transplantation	9
1.2.1	Grundlagen der Transplantation	9
1.2.1.1	Spender-Empfänger-Auswahl	10
1.2.2	Komplikationen nach einer Transplantation.....	11
1.3	Graft-versus-Host-Disease (GvHD)	12
1.3.1	Einteilung und Definition der GvHD.....	12
1.3.2	Pathogenese der GvHD/GvL	13
1.3.3	GvL-Effekt und akute GvHD.....	15
1.3.4	Risikofaktoren für das Auftreten einer GvHD.....	16
1.3.5	Prophylaktische Immunsuppression	17
1.3.6	Therapie akuter GvHD.....	18
1.3.7	Therapie steroidrefraktärer aGvHD	19
1.4	Immunglobuline.....	20
1.4.1	Aufbau und Gewinnung von Immunglobulinen	20
1.4.2	Wirkungsmechanismus und Indikation von IVIG	21
1.4.3	Allogene-HSZT und Immunglobuline.....	24
1.5	Zielsetzung der Arbeit	25
2	Materialien und Methoden	26
2.1	Definitionen	26

2.1.1	Akute GvHD	26
2.1.2	Chronische GvHD.....	28
2.2	Definition der Endpunkte.....	29
2.2.1	Beschreibung der eingesetzten statistischen Verfahren.....	30
2.2.1.1	Deskriptive Statistik	30
2.2.1.2	Kaplan-Meier-Methode	30
2.2.1.3	Die Cox-Regression.....	30
2.2.1.4	Hazard-Ratio.....	30
2.2.1.5	Chi-Quadrat	31
2.2.1.6	Fisher-Test	31
2.2.1.7	Multivariates Regressionsmodel	31
2.3	Patienten.....	32
3	Ergebnisse.....	33
3.1	Patientencharakteristika	33
3.1.1	Gesamtkollektiv (n = 323)	34
3.1.2	AML/MDS-Patientengruppe (n = 235).....	36
3.2	Analyse der Patientencharakteristika.....	37
3.3	Analyse der Risikofaktoren.....	38
3.3.1	CMV-Status	39
3.3.2	GvHD-Prophylaxe	39
3.4	Ergebnisse nach HSCT	40
3.4.1	Leukozyten-Take	40
3.4.2	Akute GvHD	40

3.4.3	Rezidive der Grunderkrankung.....	40
3.5	Analyse zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben	41
3.5.1	Univariate Analyse zum OS/PFS aller Patienten (n = 323).....	41
3.5.2	Multivariate Analyse zum OS/PFS aller Patienten (n = 323).....	42
3.5.3	Univariate Analyse zum OS/PFS der AML/MDS-Patienten (n = 235).....	50
3.5.4	Multivariate Analyse zum OS/PFS der AML/MDS-Patienten (n = 235).....	51
3.6	Einfluss der primären GvHD-Therapie mit IVIG.....	51
3.6.1	Therapie der aGvHD.....	51
3.7	Auswirkung von IVIG auf OS/PFS als Endpunkte	52
3.7.1	Multivariate Analyse bei Immunglobulin-Gabe	53
3.7.1.1	Multivariate Analyse zum OS/PFS beim Gesamtkollektiv (n = 323)	53
3.7.1.2	Multivariate Analyse zum OS/PFS der AML/MDS-Gruppe (n = 235)	54
3.8	Ansprechen der akuten GvHD auf die Immunglobulingabe.....	55
3.9	Liegezeiten in Abhängigkeit des Ansprechens auf Immunglobuline	59
3.10	Das Ansprechverhalten auf IVIG.....	62
3.10.1	Ansprechen der aGvHD auf die primäre IVIG-Gabe	62
3.10.1.1	Ansprechen der aGvHD auf die primäre IVIG-Gabe (Gesamtkollektiv).....	64
3.10.1.2	Ansprechen der aGvHD auf die primäre IVIG-Gabe (AML/MDS-Gruppe) ..	65
3.11	Das Ansprechen beeinflussende Faktoren – eine multivariate Regression	68
3.11.1	Ansprechen auf IVIG in Abhängigkeit von der IgG-Konzentration im Serum nach Transplantation (Gesamtkollektiv vs. AML/MDS-Gruppe)	70
3.11.2	Ansprechen auf IVIG in Abhängigkeit von der IgG-Konzentration im Serum vor Transplantation (Gesamtkollektiv vs. AML/MDS-Gruppe)	75

3.11.3	Ansprechen auf IVIG in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des erfolgten Leukozyten-Takes (Gesamtkollektiv vs. AML/MDS-Gruppe)	79
4	Diskussion	85
5	Zusammenfassung.....	95
	Abkürzungsverzeichnis	97
	Tabellenverzeichnis	100
	Abbildungsverzeichnis	101
	Literaturverzeichnis	103

1 Einleitung

1.1 Die Geschichte der Knochenmarktransplantation (KMT)

Die Geschichte der modernen allogenen Knochenmarktransplantation (KMT) geht zurück auf die Beobachtung und Behandlung von Strahlenopfern der Atombombenabwürfe über Hiroshima und Nagasaki. Klinisch fiel insbesondere eine wenige Tage nach der Exposition auftretende schwere Knochenmarkstörung mit Panzytopenie auf, die betroffenen Personen starben an Blutungen oder Infektionen.

Die damaligen Beobachtungen und Behandlungsversuche dieser strahleninduzierten Knochenmarkzerstörung bildeten die Grundlagen für die moderne humane hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT) (Bartsch, et al. 1996).

Tierexperimentell gelang Lorenz der entscheidende Durchbruch, indem er bestrahlten Mäusen und Meerschweinchen mittels Infusion Knochenmark (KM) injizierte und die bis dato irreversible Aplasie verhinderte. Das Prinzip des Austausches hämatopoetischer Stammzellen zur Behandlung eines geschädigten Knochenmarks konnte damit belegt und untersucht werden (Lorenz, et al. 1951).

Die klinische Anwendung Anfang der 60er Jahre zeigte jedoch die Grenzen dieser Methode auf. Die häufigen Knochenmark-Abstoßungen sowie das regelmäßige Auftreten einer Spender-Empfänger-Reaktion (Graft-versus-Host-Disease, GvHD), die sich als häufig tödlich verlaufende immunologische Reaktion manifestierte, machten eine sinnvolle klinische Anwendung zunächst unmöglich. Erst die Entdeckung und das funktionelle Verständnis des Human Leukocyte Antigen Systems (HLA) legten die Basis der klinischen Anwendung. 1968 zeigten Epstein und Storb, dass eine auf HLA-basierende Gewebetypisierung für den Erfolg einer Transplantation entscheidend ist. Das Verfahren der Typisierung wird seitdem kontinuierlich verfeinert und angepasst. 1969 führte der Amerikaner E.D. Thomas in Seattle/Washington die erste erfolgreiche Knochenmarktransplantation von HLA-identischen Geschwistern durch (Wims, et al. 1982). Ein weiterer Meilenstein in der Entwicklung der KMT war die Einführung des von Borrell entdeckten Cyclosporin A (CyA) zur GvHD-Prophylaxe, welches weitgehend die

unerwünschten immunologischen Reaktionen nach einer KMT verhinderte. In den 70er Jahren wurde vermehrt die KMT klinisch eingesetzt, was in der Folge zunehmend zu erfolgreichen Transplantationen führte.

Die weiterhin mit den intensiven Therapieregimen assoziierte Komorbidität bzw. Mortalität standen einer breiten Anwendung dennoch im Wege. Gleichzeitig kam es zu häufigen Rezidiven der zumeist hämatopoetischen Erkrankungen wie der chronisch myeloischen Leukämie (CML). Erst der klinische Einsatz des bereits 1973 von Bortin postulierten Transplantats gegen den Graft versus Leukemia-Effekt (GvL-Effekt) ermöglichte die effektive Verhinderung und Behandlung von Rezidiven mittels immunologischer Maßnahmen und darf somit als Geburtsstunde der modernen Stammzelltransplantation (SZT) gelten (Bortin, et al. 1979; Kolb, et al. 1990).

Kolb et al. konnten durch Lymphozytengabe (DLI; donor-lymphocyte-infusion) nach erfolgtem Anwachsen der hämatopoetischen Stammzellen (Engraftment) den immunologisch vermittelten GvL-Effekt verstärken und gleichzeitig besser steuerbar machen, was einen wirkungsvollen und nebenwirkungsarmen klinischen Einsatz gegen persistierende bzw. rezidivierende Leukämiezellen ermöglichte. Hierdurch war nicht nur ein Paradigmenwandel in der Konditionierung, sondern ebenfalls eine erfolgreich gut steuerbare Therapiemöglichkeit unter Nutzung des allogenen transplantierten Immunsystems möglich. Durch die gesteigerte Effektivität der Transplantation wurde eine breitere Indikationsstellung ermöglicht (Horowitz, et al. 1990; Kolb, et al. 1995).

In der Konsequenz propagierten Storb et al. (1997) die Anwendung der sogenannten dosis-reduzierten Transplantation, welche als Leitbild der letzten Jahre gelten kann (Storb, et al. 1997; Storb, et al. 2001; Storb, et al. 2005). Prinzip dieser Therapiemaßnahmen ist neben der chemotherapeutischen Wirkung die Nutzbarmachung der immunologischen Abwehrmechanismen gegen maligne Zellen. Aufgrund der mildereren Konditionierung konnte die Morbidität der HSCT deutlich gesenkt und ein breiterer Anwendungsbereich eröffnet werden.

1.2 Transplantation

1.2.1 Grundlagen der Transplantation

Die Transplantation pluripotenter, hämatopoetischer Stammzellen gilt heute als etabliertes Therapieverfahren für Patienten mit Leukämien und angeborenen Immundefekten (Link, et al. 1997). Grundlage ist die Rekonstitution der entarteten Hämatopoese durch Spenderstammzellen und den damit verbundenen Wiederaufbau des Immunsystems (Santos, 1982). Prinzipiell muss die autologe HSCT von der allogenen unterschieden werden. Bei autologen Transplantationen handelt es sich um patienteneigenes Material, wodurch keine immunologischen Inkompatibilitäten auftreten. Somit liegt die behandlungsassoziierte Mortalität (treatment related mortality, TRM) und Morbidität deutlich niedriger als bei allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSZT). Allerdings fehlt hiermit auch der immunologisch vermittelte GvL-Effekt, welcher wiederum das erhöhte Rezidivrisiko erklärt (Horowitz, et al. 1990, Kolb, et al. 1990). Weiterhin kann bei der Gewinnung eine Kontamination mit den erkrankten Zellen des Patienten erfolgen. Bei einer allo-HSZT stammt das Gewebe von einem gesunden Spender und ersetzt die erkrankte Hämatopoese des Patienten, was eine niedrige Rezidivrate, aber allerdings auch die deutlich höhere Nebenwirkungsrate im Sinne einer erhöhten Mortalität (GvHD, Infektionen) wie auch Morbidität (GvHD) erklärt.

Die allogenen Stammzellen lassen sich aus drei verschiedenen Quellen gewinnen. Man unterscheidet dabei die Entnahme aus dem peripheren Blut (periphere Stammzelltransplantation, PBSZ-T), aus dem Knochenmark (Knochenmarktransplantation, KMT) und aus dem Nabelschnurblut (CB-T).

Knochenmark (KM) als Stammzellquelle in der allogenen-HSZT wurde bereits in den 90er Jahren weitestgehend durch die peripheren Blutstammzellen als Stammzellquelle abgelöst, welche heute in ungefähr 80 % der Fällen mit PBSZ durchgeführt wird und spenderfreundlicher ist, insbesondere da keine schmerzhaftere, operative Knochenmarkentnahme notwendig ist (Bensinger, et al. 1995; Ottinger, et al. 2006). Dabei werden, zur Mobilisierung der peripheren Blutstammzellen, dem Spender der hämatopoetische Wachstumsfaktor G-CSF (Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor) verabreicht und dann mittels Stammzellapherese die ausgeschwemmten Stammzellen gewonnen (Molineux, et al. 1990; Bartsch, et al. 1996; Ringdén, et al. 1999; Nagler, et al. 2000; Kröger, et al. 2004).

1978 entdeckte man, dass Nabelschnurblut pluripotente, blutbildende Stammzellen enthält (Prindull, et al. 1978). 1988 wurde in Paris die erste Nabelschnurblut-Transplantation durchgeführt (Gluckman, et al. 1997). Das Nabelschnurblut kann in Nabelschnurbanken über Jahre gelagert werden (Kröger, et al. 2004). Einschränkend wirkt sich die geringe Zellzahl dieser Präparate aus. Nachteilig zeigt sich das längere Engraftment und regelmäßige Vorkommen mehrerer HLA-Mismatches sowie die fehlende Möglichkeit der T-Zell Gabe zur Immunaugmentation. Der Vorteil von Nabelschnurblut ist, dass mehr HLA-Mismatches als bei adulten Stammzellen akzeptiert werden können, da weniger GvHD bei gleichbleibendem Graft versus Leukemia-Effekt nach CBT (Cord Blood Transplantation) beobachtet werden. Nabelschnurblut (CB) wird in Deutschland auch aufgrund der guten Fremdspendersituation eher selten verwendet (Ottinger, et al. 2006).

1.2.1.1 Spender-Empfänger-Auswahl

Entscheidend für den Erfolg einer allogenen HSZT ist die Übereinstimmung des humanen Leukozytenantigen-System (engl. HLA). Je nach genetischer Lage, dem Aufbau und v.a. der Funktion unterscheidet man die Antigene in zwei Klassen:

- Klasse I Antigene (HLA-A, B, C)
- Klasse II Antigene (HLA-DR, DQ, DP)

Klasse I wird auf allen Körperzellen exprimiert, während Klasse II nur auf spezialisierten antigenpräsentierenden Zellen bzw. in immunologischen Stresssituation exprimiert wird. Die HLA-Kompatibilität aller fünf heterozygot vorliegender Merkmale von Spender und Empfänger ist bei einer allogenen-HSZT von entscheidender Bedeutung. Diese wird durch eine Gewebetypisierung nachgewiesen. Man unterscheidet zwischen matched related donor (MRD), matched unrelated donor (MUD) und mismatched donor (MMD). Je ähnlicher sich diese Merkmale von Spender und Empfänger sind, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung (Host-versus-Graft) bzw. einer überschießenden Immunreaktion (GvHD), welche lebensbedrohend sein kann bzw. in ihrer chronischen Form Hauptursache der langfristigen transplantations-assoziierten Morbidität ist (Beelen, et al. 1992; Champlin, et al. 2000).

Die Gene für alle HLA-Proteine findet man auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 und sie sind extrem polymorph. Die Wahrscheinlichkeit auf HLA-Identität außerhalb der Familie (Fremdspender) liegt z.B. bei etwa 1:1000000, theoretisch sogar noch deutlich

niedriger. Nur aufgrund der gekoppelten Vererbung vieler HLA Allele ist eine HLA passende Transplantation überhaupt denkbar. Innerhalb von Geschwistern liegt die Wahrscheinlichkeit einer HLA Identität hingegen bei 25 %. Findet sich jedoch, wie heute in über 60 % der Fälle, kein geeigneter Familienspender, so können heute bei über 18 Millionen registrierten Fremdspendern in 70–80 % der Fälle nach heutiger Definition (2x5 Merkmale, 4-digit) idente Fremdspender gefunden werden.

1.2.2 Komplikationen nach einer Transplantation

Dank der SZT ist es heute möglich, Patienten mit diversen malignen, hämatologischen Erkrankungen zu heilen. Demgegenüber stehen eine Reihe von schweren Komplikationen sowie in der Folge eine relevante transplantations-assoziierte Mortalität und Morbidität (Wah, et al. 2003; Mohty, et al. 2011).

Häufige und schwerwiegende Komplikationen sind vor allem jene, die mit immunologischen Abstoßungsreaktionen verbunden sind. Dazu gehört vor allem das Auftreten einer GvHD (Gratwohl, et al. 1995). Mit steigender Schwere der GvHD erhöht sich die Mortalität (Schots, et al. 2000). Ein Markversagen, also eine Abstoßung, tritt heute nur noch selten auf.

Zu den durch die Konditionierungstherapie bedingten Komplikationen gehören vor allem die toxisch bedingte Mucostomatitis des gesamten Gastrointestinaltraktes (Enterokolitis), Infektionen der Lunge und der Harnwege. Andere direkte Organtoxizitäten sind eher selten. Es kann jedoch nach einer Ganzkörperbestrahlung, insbesondere nach der Applikation von Busulfan zu einer "veno-occlusiven Lebererkrankung" (sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease VOD/SOS) kommen (McDonald, et al. 1993). Nach der Transplantation sind Patienten anfälliger für Infektionen. Durch den Verlust der Barrierefunktion können Bakterien ins Blut eingeschwemmt werden und es kommt zu einer mit hoher Mortalität verbundenen Sepsis. Gleichzeitig steigt das Risiko, an einer schweren GvHD zu erkranken (Hill, et al. 2000). Die GvHD erhöht wiederum das Risiko einer Sepsis (Pilz, et al. 1994). Infektiöse Komplikationen sind neben der GvHD die Haupt-Todesursache nach allogener HSZT (Bartsch, et al. 1996; Reich et al. 2001).

Die am häufigsten auftretende Virusinfektion nach einer Transplantation ist die CMV-Infektion, verursacht durch das Cytomegalievirus (Krowak, et al. 1985; Wingard, et al. 1988). Neben den direkten Folgen der CMV-Infektionen eine GvHD zu entwickeln, ist

dieses für die Entwicklung von Morbidität und Mortalität des Empfängers von großer Bedeutung. Die ungünstige Kombination eines CMV-negativen Spenders mit einem CMV-positiven Empfänger erhöht dabei das Risiko einer Reaktivierung wesentlich (Ljungman, 2008). CMV-positive Patienten haben im Vergleich zu CMV-negativen Patienten ein erhöhtes Risiko, eine akute GvHD zu entwickeln (Broers, et al. 2000). Unter neueren antiviralen Therapien bzw. nach RIC (reduced intensity conditioning) stellt die CMV Reaktivierung nur noch selten einen Grund für eine TRM dar.

Im Folgenden wird das Augenmerk auf die GvHD-Reaktion und ihre Pathophysiologie gelegt.

1.3 Graft-versus-Host-Disease (GvHD)

1.3.1 Einteilung und Definition der GvHD

Bei der Stammzelltransplantation werden übertragen körperfremde “Spender“-Lymphozyten, die den gesamten Organismus als fremd erkennen und im Falle einer überschießenden Reaktion typischerweise als erstes die Haut, später den Darm und ggf. das Lebergewebe bekämpfen. Manifestiert sich diese Reaktion in den ersten 100 Tagen nach der allogenen SZT spricht man per definitionem traditionell von einer akuten GvHD (aGvHD). Eine systematische Aufstellung von Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades der akuten GvHD erfolgte erstmals 1974 durch Glucksberg (Glucksberg, et al. 1974). Diese enthält eine Unterteilung in verschiedene Stadien der Beteiligung von Haut, Darm und Leber (siehe Abbildung 2.1 und 2.2).

Kommt es auch nach Immunrekonstitution aus dem Spendermark, also z.B. nach Durchlaufen der thymischen Selektion nicht zu einer stabilen Toleranz zwischen Spender und Empfänger, kann sich dies als chronische GvHD (cGvHD) bemerkbar machen. Eine cGvHD kann sich direkt aus einer aGvHD entwickeln, aber auch im Anschluss an ein beschwerdefreies Intervall nach einer aGvHD oder sogar ohne vorangegangene aGvHD auftreten – ggf. noch einige Jahre nach der Transplantation. Nach einer Studie von Shulmann et al. aus dem Jahre 1980 wurde die cGVHD anhand von 20 Patienten wie folgt definiert: Von einer chronischen GvHD spricht man bei Auftreten der Symptomatik nach Tag 100 nach allo-HSZT, sie wird weiter unterteilt in „limited“ (begrenzt) und „extensive“ (erweitert). Die begrenzte Form tritt als lokalisierte/isolierte Hautbeteiligung mit oder ohne

Leberdystrophie auf. Bei der extensiven Form kommt es zur generalisierten/vielfältigen Hautbeteiligung mit oder ohne Leberdystrophie (Shulman, et al. 1980). Zur Unterscheidung einer akuten von einer chronischen GvHD definiert man aktuell klinische Kennzeichen statt des Zeitpunkts des Beginns der GvHD.

1.3.2 Pathogenese der GvHD/GvL

Die GvHD ist die Hauptursache für Morbidität und Mortalität nach allogener HSZT (Schots, et al. 2000). Betrachtet man die GvHD pathophysiologisch, dann handelt es sich um eine immunologische Reaktion der T-Lymphozyten des Spenders gegen die Antigene (AG) des Empfängers (Gratwohl, et al. 1995). Das Risiko, eine GvHD zu entwickeln, hängt im Wesentlichen von der HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger ab. Bei der Transplantation von HLA-identischen Geschwistern ist das GvHD-Risiko am geringsten (Saliba, et al. 2007). Billingham definierte folgende drei immunologische Voraussetzungen für die Entwicklung einer GvHD:

- Das Transplantat muss immunologisch kompetente Zellen enthalten
- Der Empfänger muss den Spenderzellen unbekannte Oberflächenantigene auf seinem Gewebe exprimieren (Bei den Spenderzellen handelt es sich um zytotoxische CD8-T-Zellen und u.a. Zytokin produzierende CD4-T-Lymphozyten)
- Der Empfänger darf nicht in der Lage sein, durch eigene Immunantwort die Spenderzellen zu zerstören. Zumindest für die entsprechende Dauer, die das Transplantat zum Einwachsen und zur Wiederherstellung seiner immunologischen Fähigkeiten benötigt (Kröger, et al. 2004)

Das Wissen um die pathophysiologischen Mechanismen der GvHD als Grundlage für eine effektive Prävention und Therapie ist seit Jahren der entscheidende Faktor bei der Forschung. Seitdem wurden wichtige Faktoren in dem Drei-Phasen-Modell zusammengefasst (Hill, et al. 2000).

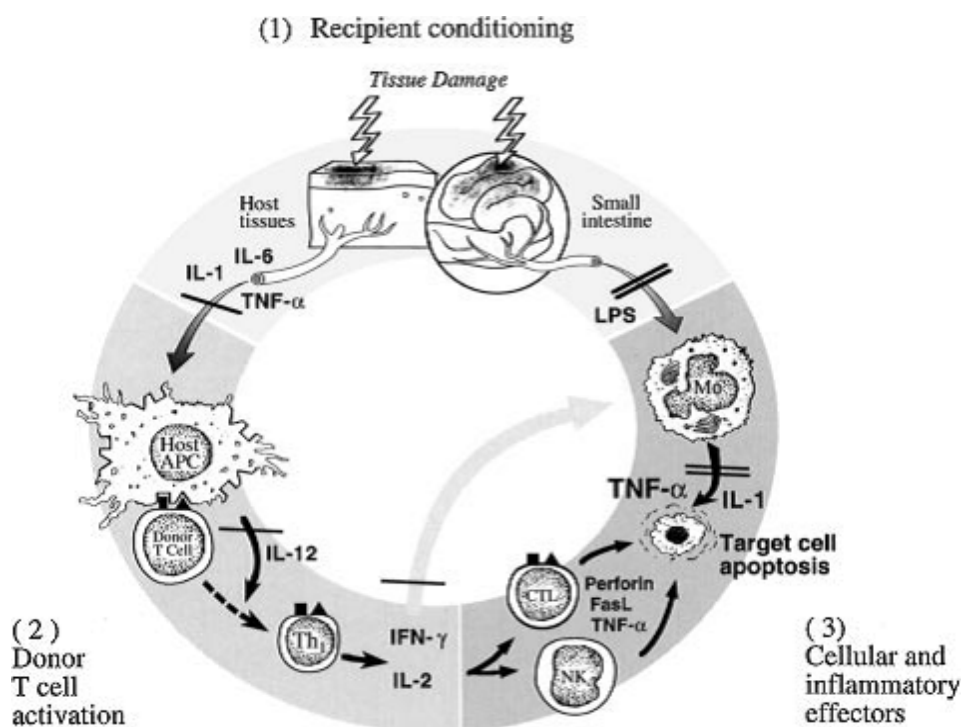


Abb. 1.1: Pathophysiologie der akuten GvHD (nach Hill, et al. 2000)

Das drei Phasen Modell von Geoffrey R. Hill und James L. M. Ferrara (Hill, et al. 2000) stellt ein Modell der Pathophysiologie der aGvHD dar. Dieses Modell umfasst drei Phasen: die erste Phase während der Konditionierung, die zweite durch die Aktivierung des Immunsystems gekennzeichnete Aktivierungsphase und die dritte Effektorphase. In der ersten Phase wird Gewebe durch Chemotherapie und/oder Bestrahlung geschädigt. Dadurch kommt es zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine (Tumor-Nekrose-Faktor α = TNF- α), Interferon gamma (INF- γ), Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 12 (IL-12). Zusammen mit proinflammatorischen Lipopolysacchariden, welche nach Verlust der Barrierefunktion der Schleimhäute (LPS) z.B. aus den im Darm beheimateten Bakterien kommen, führt dies u.a. zur Aktivierung von professionellen antigenpräsentierenden Zellen. In der zweiten Phase, der Aktivierungsphase, werden hierdurch die vom Spender stammenden T-Lymphozyten aktiviert. Diese T-Lymphozyten proliferieren und entwickeln sich in Effektorzellen (CD4+ T-Helfer und CD8+ zytotoxische T-Zellen). Diese T-Zell-Aktivierung sorgt wiederum für die Produktion von INF- γ , IL-2 und TNF- α . Nun geht die zweite Phase in die dritte Phase, die Effektorphase, über. Hier kommt es u.a. durch Makrophagen, natürliche Killerzellen (NK) und Zytokine (TNF- α) zur Schädigung des Empfängerorgans, was wiederum zur Freisetzung weiterer Antigene und proinflammatorischer Mediatoren führt und die

Reaktion weiter antreibt. Dies alles ergibt ein Bild der sich selbst verstärkenden Immunreaktion, die dem klinischen Bild der akuten GvHD zugrunde liegt (Ferrara et al. 1996; Hill, et al. 2000).

1.3.3 GvL-Effekt und akute GvHD

Wenn Zellen des Fremdspenders die Körperzellen des Patienten angreifen, wie das bei der GvHD der Fall ist, muss das nicht nur von Nachteil sein. Letztlich richten sich die Spender-T-Lymphozyten dann auch gegen Leukämie- oder Tumorzellen, die noch im Körper des Patienten verblieben sind. Dieser wünschenswerte Effekt wird als Graft versus Leukemia-Effekt (GvL-Effekt) bezeichnet. Die GvL ist dafür verantwortlich, dass Rezidive nach Übertragung fremder Stammzellen seltener vorkommen als nach der Übertragung eigener Stammzellen (Barrett, 1997; Kawase, et al. 2009). Bereits in den Anfangsjahren der allogenen HSZT entdeckte man die zentrale Rolle der T-Lymphozyten in der Pathogenese der GvHD und der Immunreaktion der Spenderzellen gegen die Leukämiezellen (Graft versus Leukemia-Reaction; GvL-R) (Kolb, et al. 1990; Kolb, et al. 1995). Man erkannte eine Koppelung von GvL-R und GvHD-Auftreten, sodass ein besserer anti-leukämischer Effekt (GvL) vor allem bei Patienten mit GvHD auftrat (Horowitz, et al. 1990). Die bisherigen Versuche, den negativen Effekt der GvHD vom positiven Effekt der GvL-R zu trennen, waren bisher nicht erfolgreich (Horowitz, et al. 1990; Kolb, et al. 1995; Kolb, 2008).

Vielerorts wird versucht, die GvL-Reaktion besser steuerbar zu machen und für die Behandlung gezielt auszunutzen (Kolb, et al. 1990; Kolb, 2008). Um die GvHD zu reduzieren, wird meist eine Prophylaxe durchgeführt. Eine zu starke Suppression reduziert jedoch auch den GvL-Effekt und es steigt das Risiko eines Rezidivs (Antin, 1993).

Gleiches gilt für die Reduktion der T-Zellen im Transplantat. Hier war mit der Verminderung der T-Lymphozyten auch eine Verminderung der GvL-Reaktion verbunden. Dies zog nicht nur eine erhöhte Transplantatabstoßung nach sich, sondern auch eine erhöhte Inzidenz von Rezidiven, Abstoßungen sowie eine Häufung der CMV-Reaktivierung (Kröger, et al. 2004).

Eine suppressive Wirkung von ATG (anti-Thymocyten-Globulin) im Rahmen der Transplantation konnte jedoch eine Reduktion der GvHD-Risiken bei fehlendem Anstieg von Rezidiven zeigen (Finke, et al. 2009). Eine andere Methode ist die verzögerte

Transfusion von T-Zellen nach T-Zell-eliminierter Stammzelltransplantation. Kolb et. al. zeigten, dass eine Spenderlymphozyteninfusion (DLI) vor Tag 60 nach Stammzelltransplantation zu einer letalen GvHD führte, während sie nach Tag 60 ohne eine Entwicklung einer GvHD durchgeführt werden kann. Eine DLI nach einer Stammzelltransplantation mit einem T-Zell-eliminierten Transplantat führt zu einem GvL-Effekt bei vermindertem Risiko der GvHD. Erfreulicherweise verläuft eine hier auftretende GvHD meist milder und ist besser zu kontrollieren (Kolb, 2008). Es war auch Kolb, der zeigen konnte, dass solche Spenderlymphozyteninfusionen bei zuvor refraktären Patienten Remissionen zu induzieren vermochten (Kolb, et al. 1990; Kolb, et al. 1995).

Das heute gewonnene Vertrauen in die GvL-R ermutigt zu einem Einsatz der DLI sowohl als Rezidivtherapie wie auch als Präventivtherapie (Kolb, 2008).

1.3.4 Risikofaktoren für das Auftreten einer GvHD

Neben dem Wissen über die pathophysiologischen Grundlagen der GvHD galt ein Augenmerk der letzten Jahre möglichen Risikofaktoren der akuten GvHD (Kernan, et al. 1986; Schots, et al. 1998). Daneben spielen das Patientenalter (Nash, et al. 1992; Adams, et al. 2004), sowie die Anzahl vorheriger Transplantationen (Vargas-Diez, et al. 2003) eine signifikante Rolle. Handelt es sich bei der Transplantation um eine weibliche Spenderin und einen männlichen Empfänger, so vergrößert sich das GvHD-Risiko. Als Ursache dafür gelten Y-Chromosom-assoziierte Minor-Antigene. Im Falle einer Alloimmunisierung der Spenderin durch vorausgegangene Schwangerschaften nimmt dieses Risiko weiter zu (Atkinson, et al. 1986; Nash, et al. 1992; Urbano-Ispizua, et al. 2002; Remberger, et al. 2007). Zusätzlich wird die Ausprägung der GvHD durch das Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Transplantation sowie die Art der Diagnose beeinflusst (Bacigalupo, et al. 2001). In diesem Zusammenhang beschrieben mehrere Autoren ein signifikant höheres Auftreten einer GvHD nach allogener HSZT bei CML (Remberger, et al. 2002; Vargas-Diez, et al. 2003; Yakoub-Agha, et al. 2006). Weitere Studien berichteten darüber hinaus über eine erhöhte Inzidenz der GvHD in Abhängigkeit von der Anzahl CD34+- und CD3+-transplantierte Stammzellen (Przepiorka, et al. 1999; Urbano-Ispizua, et al. 2002; Remberger, et al. 2007). Handgretinger et al. hingegen beobachteten trotz Applikation einer Megadosis T-Zell-depletierter CD34+-Stammzellen kein erhöhtes Auftreten einer GvHD nach entsprechender allogener Transplantation (Handgretinger, et al. 1999). Zudem gelten eine Abweichung der GvHD-Prophylaxe vom Standard (Cyclosporin A +

Methotrexat oder Mycophenolat mofetil), ein positiver Virusstatus des Spenders wie auch des Empfängers für Herpes-Viren, insbesondere ein positiver CMV-Status des Empfängers (Yakoub-Agha, et al. 2006; Remberger, et al. 2007) sowie myeloablative Konditionierungsregime mit TBI (Vargas-Diez, et al. 2003) als Risikofaktoren für eine GvHD.

1.3.5 Prophylaktische Immunsuppression

Als primäre GvHD-Prophylaxe werden immunsuppressive Maßnahmen zusammengefasst, welche die Wahrscheinlichkeit einer klinisch relevanten GvHD minimieren sollen. Basismedikament ist in Europa das Cyclosporin A, in den USA eher das verwandte Tacrolimus. Dieses wird kombiniert mit Methotrexat (MTX), mit drei Gaben an den Tagen 1, 3 und 6 nach Transplantation oder die tägliche Einnahme von Mycophenolat-Mofetil (MMF) ab 6 Stunden nach der Transplantation. Heute wird insbesondere aufgrund der MTX-Nebenwirkungen überwiegend letztere Kombination eingesetzt (Jacobson, et al. 2009).

CyA gehört wie auch Tacrolimus zur Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren. Diese binden sich an einen Rezeptor und dieser Komplex inaktiviert das Calcineurin (Schlüsselenzym in der T-Zellrezeptor-Signalübertragung). Dadurch wird die Freisetzung der Zytokine (insbesondere Il-2) in den T-Zellen gehemmt, wodurch sich die Reaktion des Immunsystems auf das Transplantat unterbinden lässt (Nash, et al. 1995; Antin, et al. 2003).

Durch MTX kommt es zu einem Absterben insbesondere der sich schnell teilenden Zellen nach der Transplantation (Kröger, et al. 2004). Nebenwirkungen betreffen somit alle sich schnell teilenden Zellen, insbesondere die Schleimhäute im GI-Trakt mit der Folge von schweren Mukositiden sowie der Hämatopoese. Eine Monotherapie mit CyA zeigte in klinischen Studien keine Verbesserung der Inzidenz der GvHD im Vergleich zu einer Monotherapie mit MTX. Dagegen weist eine Kombinationstherapie mit CyA und MTX eine deutliche Verringerung der Inzidenz der GvHD nach allo-HSZT auf (Nash, et al. 1992; Ringdén, et al. 1993; Ruutu, et al. 2000).

Mycophenolsäure (MPA) ist die aktive Komponente des Mycophenolat-Mofetil (MMF). MPA wirkt stärker zytostatisch auf Lymphozyten als auf andere Zellen, wodurch deren

Proliferation selektiv gehemmt wird. MMF wirkt somit spezifisch auf die Vermehrung von B- und T-Lymphozyten (Jacobson, et al.2009).

Sirolimus (Rapamycin) ist ein mTOR-Inhibitor (Cutler, et al. 2004), sein Einsatz ist bei Transplantationen von soliden Organen wie Niere und Leber etabliert. Es inhibiert eine Reihe von Cytokin-vermittelten Signaltransduktionswegen durch Komplexbildung mit dem Protein mTOR (mammalian Target of Rapamycin). Der mTOR-Signalweg scheint eine Rolle bei verschiedenen malignen Erkrankungen zu spielen. Die mTOR-Aktivierung ist essentiell für die Lymphozytenaktivierung. Der Einsatz in der GvHD-Prophylaxe ist zum jetzigen Zeitpunkt noch als experimentell anzusehen.

Beim anti-Thymocyten-Globulin (ATG) handelt es sich um polyklonale AK, welche gegen Lymphozyten wirksam sind und zur GvHD-Prophylaxe eingesetzt werden. Die AK werden vom Pferd oder Kaninchen gewonnen. Beim Patienten bewirkt das ATG eine Induktion der ADCC (antibody dependent cell cytotoxicity = antikörperabhängige, zellvermittelte Cytotoxizität) (Arai, et al. 2002). Die Folge ist eine Apoptose und Blockade wichtiger Zellfunktionen sowie eine zusätzliche Induktion von T-Suppressorzellen. Hierdurch wird das Auftreten von GvHD-Reaktionen unterdrückt, ohne dass ein Anstieg der Rezidive zu beobachten war (Finke, et al. 2009).

1.3.6 Therapie akuter GvHD

Die einzig etablierte first-line-Therapie der aGvHD ist die Gabe von Kortison. Trotz der breiten Anwendung mit Ansprechraten über 80 % bestehen viele Fragen hinsichtlich der Wirkung und Dosierung. Eine suppressive Wirkung auf allen Ebenen des Immunsystems scheint gesichert. Hierbei wird jedoch nicht nur wie im Rahmen der GvHD erwünscht das adaptive, sondern insbesondere auch das angeborene Immunsystem deutlich und aufgrund der prolongierten Einnahme über einen langen Zeitraum geschwächt. Dies geschieht meist zu einem Zeitpunkt, an dem der Patient nach langer Zytopenie im Wesentlichen infektiologische Komplikationen aufzeigt. Nicht nur der genaue Wirkmechanismus, sondern auch die Dosis oder Therapiedauer sind in Studien nicht gut abgesichert (Deeg, 2007). Weiterhin ist in der Frühphase einer aGvHD die Differentialdiagnose zu z.B. viralen als auch allergischen Reaktionen häufig nicht eindeutig, sodass sowohl eine zu weite als auch zu enge Indikationsstellung zu erwarten ist (Kröger, et al. 2004).

1.3.7 Therapie steroidrefraktärer aGvHD

Sprechen Patienten auf die Steroidbehandlung nicht an, wird dies als steroid-refraktäre GvHD bezeichnet und mündet in einer höheren GvHD-assoziierten Mortalität. Da es bis dato keine eindeutig etablierte Therapie der steroid-refraktären GvHD gibt, werden heute diverse Medikamente eingesetzt. Die Studienlage ist sehr unbefriedigend, meist handelt es sich um kleine Fallgruppen. Ein Ansprechen der steroidrefraktären GvHD auf eine der Therapien wird in der Regel bei einem Drittel der Patienten gesehen. Im Folgenden werden die Hauptvertreter vorgestellt.

Pentostatin ist ein Zytostatikum, welches lymphozytotoxisch wirkt und insbesondere durch die Unterdrückung von CD4+-Lymphozyten das Immunsystem hemmt (Bolaños-Meade, et al. 2005).

Anti-Thymocyten-Globulin (ATG) wird auch in der Behandlung der steroid-refraktären GvHD verwendet, es hat jedoch aufgrund der massiven immunsuppressiven Wirkung starke Nebenwirkungen zur Folge. Das verwandte OKT3, ein T-Zell spezifischer CD3-Antikörper, wurde mittlerweile aufgrund fehlender Überlegenheit vom Markt genommen.

Alemtuzumab ist ein gentechnisch hergestellter, zytotoxischer, monoklonaler IgG-Antikörper gegen das CD52 Protein, welches sich auf der Zelloberfläche von normalen und malignen B- und T-Lymphozyten befindet. Die Wirksamkeit der Alemtuzumab-Therapie bei steroid-refraktärer GvHD ist in geringer Dosis hoch (Carella, et al. 2003; Wandroo, et al. 2004; Schub, et al. 2011). Hinsichtlich der Nebenwirkungen gelten jedoch mindestens dieselben Einschränkungen wie beim ATG.

Etanercept ist ein gentechnisch hergestellter, löslicher TNF-Rezeptor, der das proinflammatorische Zytokin TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor) bindet und somit seine Wirkung einschränkt. Die TNF- α Bindung ruft in der Regel eine akute Entzündungsreaktion hervor. Diese Rezeptor-Bindung und die daraus resultierenden Reaktionen können durch Etanercept unterbunden werden (Busca, et al. 2007).

Infliximab ist ein monoklonaler Antikörper. Er enthält eine Antigen-Binding-Stelle für den menschlichen Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α). Er bindet mit hoher Affinität sowohl an löslichen als auch an transmembran gebundenem TNF- α . Zellen, die transmembranen TNF- α exprimieren, werden nach Bindung von Infliximab lysiert. Infliximab hemmt die Bioaktivität von humanem TNF- α durch Bildung stabiler Antigen-Antikörper-Komplexe.

Nach Bildung des Komplexes mit Infliximab wird TNF- α nicht mehr von seinen TNF-Rezeptoren erkannt und kann daher keine Wirkungen mehr auslösen.

Basiliximab ist ein monoklonaler Antikörper gegen den IL-2 Rezeptor. Es bindet sich mit einer hohen Affinität an die α -Kette des IL-2 Rezeptors und verhindert dessen Aktivierung. Dabei findet keine direkte Lyse statt. Eingesetzt wurde es auch in der GvHD-Prophylaxe, konnte dort aber keinen Vorteil aufzeigen (Massenkeil, et al. 2002; Fietz, et al. 2005).

Rituximab ist ein monoklonaler Antikörper, der gegen das Zelloberflächenmolekül CD20 gerichtet ist. CD20 befindet sich ausgedehnt auf B-Zellen. Das zytotoxische Rituximab vermittelt eine Lyse durch Opsonierung/Aktivierung des Fc-Rezeptors z.B. auf NK-Zellen, aber vor allem durch komplementabhängige Zelltoxizität. Der Einsatz in der steroid-refraktären GvHD ist als experimentell zu werten, ein Überlebensvorteil für die Patienten ist nicht belegt (Cutler, et al. 2006; Zaja, et al. 2007).

1.4 Immunglobuline

1.4.1 Aufbau und Gewinnung von Immunglobulinen

Immunglobuline bestehen aus zwei identischen schweren Ketten (H-Ketten) und zwei identischen leichten Ketten (L-Ketten) die durch Disulfidbrücken zu einer y-förmigen Struktur verknüpft sind. Das Gewicht der schweren Ketten liegt bei 50 kDa (Kilo-Dalton) und das der leichten Ketten bei 25 kDa. Insgesamt also bei IgG 150 kDa (bei IgM ~900 kDa).

Die Ketten besitzen eine als VL (variable) und CL (konstante) bezeichnete Domäne. Der Unterschied der leichten zu den schweren Ketten besteht in der Anzahl der konstanten Domänen. Die schweren Ketten besitzen drei bzw. vier konstante Domänen. Die variablen Regionen sind die Antigenbindungsstellen. Diese liegen in dem verbunden Teil zwischen der L- und der H-Kette (antigen binding fragment = *Fab*). Die Ch2-Bindungsstelle bei den schweren Ketten ist eine Bindungsstelle für das Komplementsystem. Die Ch3-Domäne der schweren Kette ist die *Fc*-Rezeptor Bindungsstelle. Diese Enden der H-Ketten neigen zur Kristallisierung (crystallizable fragment = *Fc*) Die beiden leichten Ketten bilden mit dem liegenden Anteil der schweren Kette das *Fab* Fragment der Immunglobuline. Zwischen den *Fab* und *Fc* sitzt eine Gelenkregion, welche die beiden Fragmente miteinander

verbindet. Es werden fünf unterschiedliche Immunglobulin-Klassen unterschieden. Dazu gehören: IgG, IgM, IgE, IgD und IgA. Beim IgD, IgE und IgG handelt es sich um Monomere, beim IgA um ein Dimer und beim IgM um ein Pentamer. Durch die multiplen Antigenbindungsstellen der AK können Antigene agglutiniert, gebunden und unschädlich gemacht werden. Immunglobulinpräparate (IVIG) werden durch Plasmapooling von über 1000, teilweise bis 10 000 Spendern gewonnen. Die gepoolten IVIG-Präparate erhalten somit ein breites Spektrum variabler Antikörperregionen (mehr als 95 % monomerer IgG und kleine Mengen von IgA und IgM Dimern) und bilden die Polyvalenz und IgG-Klassenverteilung gesunder Spender ab.

1.4.2 Wirkungsmechanismus und Indikation von IVIG

Die wichtigste Aufgabe der Immunglobuline liegt in der Opsonisierung. Hierbei werden Strukturen auf Erregern/Pathogenen erkannt, gebunden und damit den phagozytierenden Zellen kenntlich und zugänglich gemacht (Joëlle de Grandmont, et al. 2003; Pildal, et al. 2004).

Immunglobuline haben einen festen Platz als first-line-Therapie z.B. in der Behandlung der Myasthenia Gravis (Edan, et al. 1994; Gajdos, 1994), des Guillain-Barré-Syndroms, der CIDP (chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie) als antikörpervermittelten Erkrankungen, aber auch bei der multifokalen, motorischen Neuropathie (Vucic S., Black K. R., et al. 2004; Hughes, 2008) und – wenn auch kontrovers diskutiert – in der T-Zell-vermittelten Multiplen Sklerose (Fazekas F., Deisenhammer F., et al. 1997; Fazekas F., Strasser-Fuchs S., et al. 2007; Fazekas F., Lublin F.D., et al. 2008). Verschiedene Mechanismen dieser immunsuppressiven Wirkung werden diskutiert (Kazatchkine M.D, Kaversi S.V., 2001; Negi V.S., Elluru S., et al. 2007; Hartung, 2008; Durandy, Kaveri et al. 2009), hierunter B-Zell-, Komplement-, Fas-Ligand Fc-Rezeptorinhibition. Sehr interessant ist aber auch die inhibierende Wirkung auf die antigenpräsentierende Zelle (Elluru S., Vani J., et al. 2008; Aubin, Lemieux et al. 2010).

Andererseits können insbesondere virale Infektionen, die überwiegend bei immunsupprimierten Patienten innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation auftreten, mit IVIG behandelt werden (Jolles, et al. 2005). Zu den viralen Infektionen gehören u.a. die CMV-Infektionen sowie Infektionen durch das Epstein-Barr-Virus, seltener durch den Parvovirus B19, Adenoviren und Parainfluenzaviren.

Das CMV-Virus ist für gesunde Erwachsene ein harmloses Virus, das bei Schwangerschaften gefährlich, und für ungeborene Kinder zu Behinderungen sowie zum Tode führen kann. Die CMV-Infektion ist die häufigste Infektion, die in der Schwangerschaft von der Mutter auf den Fötus übertragen werden kann. Das Risiko, eine CMV-Infektion zu erleiden, betrifft vor allem Sero-negative Frauen. Kam es zu einer CMV-Infektion, bestand bis vor kurzem nur die Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruchs. Im September 2005 wurde im New England Journal of Medicine (NEJM) eine Studie veröffentlicht, welche die Effektivität der CMV-Hyperimmunglobuline bei der Prävention und Therapie von CMV-Infektionen belegte (Nigro, et al. 2005).

Auch bei immunsupprimierten Patienten sind CMV-Infektionen häufig und gefährlich. Bei Auftreten einer CMV-Infektion gilt die Reduzierung der immunsuppressiven Therapie als wichtige therapeutische Maßnahme. Weiterhin stehen heute potente antivirale Medikamente wie das Ganciclovir zur Verfügung. Die Gabe von CMV-spezifischen Immunglobulinen entspricht einer passiven Immunisierung (Ranganathan, et al. 2009). Es kommen sowohl CMV-spezifische Immunglobuline (CMVIG) als auch nicht spezifische Immunglobuline (IVIG) zum Einsatz (Zikos, et al. 1998). Wesentliche Unterschiede in der Wirksamkeit beider Präparate konnten nicht belegt werden. Die prophylaktische IVIG-Gabe zur Prävention der CMV-Reaktivierung wurde durch den Einsatz antiviraler Medikamente verdrängt.

Parvovirus B19-Infektionen treten sowohl nach Organtransplantationen als auch nach allo-HSCT auf (Hayes-Lattin, et al. 2004). Das Virus vermehrt sich ausschließlich in den Erythroblasten und die Infektion löst somit immer eine vorübergehende Anämie aus. Bei immungeschwächten Patienten kann eine Anämie schwere, bis zum Tode führende Komplikationen nach sich ziehen (pure red cell aplasia). Die Behandlung mit IVIG, wobei es kein spezifisches Immunglobulin gibt, ist zugelassen. Das Virus lässt sich aber nicht eliminieren (Sharma, et al. 2000; Isobe, et al. 2004; Eid, et al. 2006).

Im Bereich der Hämatologie werden IVIG u.a. zur Akutbehandlung der idiopathischen thrombozytopenischen Purpura (ITP) verwendet. Hierbei kommt es bei fast allen Patienten zu einem transienten Anstieg der Thrombozyten, da offensichtlich die der Krankheit zugrundeliegende Immunreaktion effektiv unterbunden wird. Hier spielen insbesondere Fc-Rezeptor-abhängige Vorgänge eine wichtige Rolle. So wurde u.a. gezeigt, dass durch die Gabe von Immunglobulinen die Expression eines inhibierenden Fc-Rezeptors an der

Makrophagen-Oberfläche verstärkt und damit die Clearance von Thrombozyten gehemmt wird. Das Spektrum der Wirkungen ist aber nicht vollkommen verstanden (Hedlund-Treutiger, et al. 2003; Nakhoul, et al. 2006). Leider ist dieser Effekt nicht langlebig, sodass ein erneutes Aufflammen der Erkrankung unter alleiniger IVIG-Gabe die Regel ist.

Myasthenia gravis, die mit IVIG behandelt wird, ist gekennzeichnet durch eine gestörte Signalübertragung zwischen Nerv und Muskel. Es handelt sich um eine Autoimmunerkrankung, welche durch Autoantikörper an der motorischen Endplatte der quergestreiften Muskulatur verursacht wird. Sie äußert sich in einer belastungsabhängigen Muskelschwäche der Skelettmuskulatur. Durch Einsatz von IVIG kommt es zu einer raschen Verbesserung der Symptome und zur Verringerung der Steroidtherapie (Edan, et al. 1994; Gajdos, et al. 2005).

Beim Kawasaki-Syndrom wirken Immunglobuline antiinflammatorisch (Duhem, et al. 1994). Das Kawasaki-Syndrom ist eine akute, fieberhafte, systemische Erkrankung, die durch eine Gefäßentzündung der kleinen und mittleren Arterien gekennzeichnet ist. Als Ursache wird eine infektiöse Entstehung vermutet (Wallace, et al. 2000). Durch IVIG lässt sich die Dauer des Fiebers und die Auftretshäufigkeit von Koronararterienerkrankungen reduzieren. Das Ansprechen lag bei ca. 80 % (Lee, et al. 1991; Newburger, et al. 1991).

Bei der Multiplen Sklerose (MS) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems (ZNS). Mit ermutigenden aber auch kontrovers diskutierten Ergebnissen werden IVIG beim Progress der schubförmig remittierenden Multiplen Sklerose verwendet. Die Wirkung von IVIG erfolgt über eine Reduktion der Entzündung, eine Hemmung von Makrophagen und eine Förderung von Remyelinisierung. Außerdem kommt es zu einer Reduktion der Rückfallrate (Stangel, et al. 2000; Sorensen, 2003). Dennoch ist die Datenlage als noch unzureichend zu bewerten.

Weniger etabliert ist ihr Einsatz in der Sepsis und Epilepsie. Bei der Epilepsie wird in einigen Fällen eine Immundysfunktion vermutet, welche ein Ansprechen auf IVIG gezeigt hat (Jolles, et al. 2005). Die Wirksamkeit von IVIG in der Sepsis-Therapie und beim septischen Schock sind noch nicht genügend belegt. Hier kommt ihnen zwar eine vielversprechende Bedeutung zu, aber weitere Studien sind notwendig, um die Wirksamkeit polyklonaler Immunglobuline hinsichtlich der Letalitätssenkung bei Sepsis-Patienten abzusichern (Werdan, 2006; Laupland, et al. 2007).

1.4.3 Allogene-HSCT und Immunglobuline

Die allogene Stammzell-Transplantation zeichnet sich durch eine Phase der Immunschwäche und -dysregulation aus. Letztere manifestiert sich häufig im Sinne einer Graft-versus-Host-Erkrankung. Die etablierte first-line-Therapie der akuten GvHD ist die Gabe von Kortison. Seine starke immunsuppressive Wirkung auf das gesamte adaptive, aber auch angeborene Immunsystem, hat infektiologische Komplikationen (Sayer, et al. 1994) wie auch einen beeinträchtigten GvL-Effekt zur Folge. Die Dosis oder Therapielänge sind in Studien nicht gut abgesichert. Weiterhin ist in der Frühphase einer akuten GvHD die Differentialdiagnose zu z.B. viralen als auch allergischen Reaktionen häufig nicht eindeutig, sodass sowohl eine zu weite als auch zu enge Indikationsstellung zu erwarten ist. Wünschenswert wäre demnach eine Therapie, die sowohl eine immunsuppressive als auch antiinfektiöse Wirkung zeigen würde (Kröger, et al. 2004). Immunglobuline verfügen über diese wünschenswerte Kombination.

Die einzelnen Einsatzgebiete wurden im vorherigen Kapitel 1.4.2 zusammengefasst. In der Hämatologie werden IVIG u.a. zur Behandlung der ITP verwendet.

Der bisherige Einsatz der IVIG im Rahmen der allo-HSCT umfasste im Wesentlichen die prophylaktische Gabe von 500-1000 mg/kg/ KG pro Woche bis zum Tag 90–120 (Raanani, et al. 2009).

Hierunter wurde in einzelnen Studien eine Reduktion der Mortalität (RR 0,74, 809 Patienten) gesehen (Feinstein, Seidel et al. 1999). Die Reduktion von Infektionen nach allo-HSCT (z.B. interstitiellen Pneumonien) ist gut belegt (Sullivan, Kopecky et al. 1990; Sullivan, 1996). Dem standen jedoch beim prophylaktischen, antiinfektiösen Einsatz hohe Kosten, mögliche Nebenwirkungen und insbesondere bei viralen Komplikationen gute Alternativen entgegen. Der wöchentliche bzw. prophylaktische Einsatz wird daher heute im Bereich der allogenen Stammzelltransplantation nur noch bei prolongierter Hypogammaglobulinämie gesehen (Sullivan K.M., Storek J., et al. 1996). Gleichzeitig ist der Einsatz von Immunglobulinen sicher (Katz U., Achiron A., et al. 2007), die anfänglichen Befürchtungen einer Häufung der VOD beim Einsatz nach allogener SZT (Wolff S.N, Fay J.W., et al. 1993) bestätigten sich nicht (Sullivan K.M., E. Kansu, et al. 1998). Interessanterweise wurde vereinzelt unter der präventiven IVIG-Therapie eine signifikante Reduktion der Inzidenz einer akuten GvHD berichtet (RR 0,68), welche vor allem bei sehr hohen Immunglobulintitern auftrat (Feinstein, Seidel et al. 1999).

1.5 Zielsetzung der Arbeit

Die Primärtherapie der akuten GvHD ist unzureichend validiert. Die bisherige Standardtherapie ist kortisonbasiert. Kortison ist in seiner immunsuppressiven Wirkung unselektiv und erhöht, neben Langzeitnebenwirkungen, das Risiko infektiöser Komplikationen. Intravenöse, hochdosierte Immunglobuline (IVIG) besetzen einen festen Platz in der Behandlung verschiedener Autoimmunerkrankungen, gleichzeitig haben sie ein antiinfektiöses Potential. Es liegen bisher keine publizierten Daten zum Einsatz von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen bei der akuten GvHD vor.

An unserem Zentrum wurden IVIG zur Primärtherapie der akuten GvHD eingesetzt. Der Einsatz der IVIG unterlag hierbei keiner Randomisierung, determinierten Selektion bzw. keinen Vorgaben. Nach Festlegung der Therapiebedürftigkeit einer akuten GvHD (Grad II) wurde durch den erfahrenen Oberarzt zwischen der Standardtherapie mit Kortison und der Primärtherapie mit IVIG entschieden. Die Dosierung und das Schema der IVIG-Gabe orientierte sich hierbei an den publizierten Regimen bei Autoimmunerkrankungen (1g/kg/KG über 2 Tage). Bei fehlender Besserung oder Progress wurde eine Standard-Therapie mit Kortison begonnen („cross-over“).

Die vorliegende retrospektive Analyse soll dieses Vorgehen evaluieren. Hierfür soll das initiale aber auch langfristige Ansprechen der akuten therapiebedürftigen GvHD auf hochdosierte, intravenöse Immunglobuline untersucht sowie begünstigende aber auch inhibierende Faktoren für ein Ansprechen definiert werden.

Der retrospektiven Analyse liegen Patientenunterlagen im Rahmen einer allogenen HSCT von 2002–2010 zugrunde. Anhand von 323 auswertbaren Patienten sollen das primäre Ansprechen, die Schwere der akuten GvHD, die Liegedauer der Patienten, das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben sowie das Auftreten der chronischen GvHD, jeweils abhängig von der IVIG-Gabe, überprüft werden. Um mögliche Einflussfaktoren auf die Ergebnisse zu erkennen, erfolgt eine breite Erfassung und multivariate Analyse der Patientencharakteristika. Hieraus sollen Indikatoren für ein Ansprechen und somit eine rationale Therapie-Stratifizierung definiert werden.

Ziel ist die erstmalige, rationale Bewertung der Wirksamkeit und des therapeutischen Stellenwerts der Primärtherapie der akuten GvHD mit hochdosierten IVIG.

2 Materialien und Methoden

2.1 Definitionen

2.1.1 Akute GvHD

Bei einer aGvHD handelt es sich um eine Transplantat-Gegen-Wirt-Reaktion in den ersten 100 Tagen nach der Transplantation. Die akute GvHD wurde 1974 von Glucksberg in Stadien eingeteilt. Diese Einteilung entspricht den Symptomen der drei befallenen Organsysteme.

Stadium	Haut	Darm	Leber	Einschränkungen des Allgemeinzustandes
I (leicht)	1-2	0	0	keine
II (mäßig)	1-3	1	1	leicht
III (schwer)	2-3	2-3	2-3	mäßig
IV (lebensbedrohlich)	2-4	2-4	2-4	deutlich

Tab. 2.1: Schweregrad aGvHD nach Glucksberg (Kröger, et al, 2004)

Stadium	Haut	Darm	Leber
0	kein Exanthem	Diarrhöen < 500 ml	Bilirubin < 2 mg/dl
1	Exanthem bis 25 % der Körperoberfläche	Diarrhöen 500–1000 ml	Bilirubin 2–3 mg/dl
2	Exanthem 25-50%	Diarrhöen 1,0-1,5 l	Bilirubin 3–6 mg/dl
3	generalisiertes Exanthem	Diarrhöen > 1,5 l	Bilirubin 6–15 mg/dl
4	Hautablösung und Blasenbildung	zusätzlich Koliken, Ileus und Blutungen	Bilirubin > 15 mg/dl

Tab. 2.2: Organstadien-Einteilung der aGvHD nach Glucksberg (Kröger, et al. 2004)

Die Schweregrade der GvHD wurden der Dokumentation des behandelnden Arztes entnommen. Eine nach Einschätzung des/der behandelnden Oberarztes/Oberärztin therapiebedürftige akute GvHD wurde definitionsgemäß als mindestens Grad II gewertet. Die Beschreibung einer akuten GvHD ohne spezifische Therapie wurde als Grad I gewertet. Als spezifische Behandlung galt eine Behandlung mit Steroiden (mindestens 0,5 mg/kg/KG über mindestens drei Tage) oder Immunglobulinen (mindestens eine Gabe von insgesamt 0,4 g/kg/KG) in Abwesenheit anderer Indikationen.

2.1.2 Chronische GvHD

Es existieren verschiedene Definitionen der cGvHD bzw. ihrer Schweregrade. Die angewandte Definition geht auf die ursprüngliche Definition nach Shulman et al. zurück. Eine chronische Form wurde daher bei Auftreten bzw. Persistenz nach Tag 100 definiert. Die klinische Symptomatik der cGvHD reicht von Veränderungen eines isolierten Organs bis hin zu vielfältigsten Beeinträchtigungen mehrerer Organsysteme. Die cGvHD wurde nach Shulman et al 1980 in die begrenzte (limited) oder ausgedehnte (extensive) Form eingeteilt und dokumentiert.

Limited (begrenzt)	Extended (ausgedehnt)
lokalisierte Hautbeteiligung und/oder Leberdystrophie	generalisierte Hautbeteiligung und/oder Leberdysfunktion und/oder mindestens eines der folgenden Zeichen oder Symptome: chronisch progressive Hepatitis (histologisch), Brückennekrose oder Zirrhose Augenbeteiligung Speicheldrüsen- oder Mukosa-Beteiligung jede andere Organbeteiligung

Tab. 2.3: Original Seattle Klassifikation der cGvHD (Shulman, et al. 1980)

Aufgrund der unterschiedlichen Definitionen und variablen Dokumentationsqualität werteten wir in der vorliegenden Arbeit zur besseren Vergleichbarkeit eine cGvHD anhand der Indikationsstellung einer therapeutischen Intervention durch den behandelnden Arzt aus, erfasst wurde somit die therapiebedürftige cGvHD. Somit wurde bei Neubeginn und prolongierter Persistenz bzw. Erhöhung einer bestehenden immunsuppressiven Therapie eine cGvHD angenommen.

2.2 Definition der Endpunkte

TRM ist die Abkürzung für Transplant Related Mortality (transplantationsassoziierte Mortalität) und definiert die Mortalität, die weder durch ein Rezidiv noch durch Progression der Grunderkrankung verursacht wurde, sondern durch die allogene HSZT selbst. Ursachen der TRM sind Infektionen, Organtoxizität, Organdysfunktionen, akute und chronische GvHD, Venenverschlusskrankheit, Non-Engraftment und Abstoßung.

Aufgrund der besseren Nachvollziehbarkeit und geringerer Fehler- und Interpretationsanfälligkeit benutzten wir statt der TRM (Transplant Related Mortality; therapieassoziierten Mortalität) die NRM (Non Relapse Mortality; nicht rezidivbedingte Mortalität) (Bacigalupo, et al., Oct 2004). Diese Definition umfasst alle Ereignisse die zum Tode führten, außer einem Rezidiv bzw. einem Todesfall aufgrund der Rezidivbehandlung. Ein Todeseintritt, der direkt mit dem Auftreten oder der Behandlung des Progresses in Verbindung zu bringen war, wurde somit als RM (Relapse Mortality; rezidivbedingte Mortalität) gewertet.

Als progressionsfreies Überleben (progression-free survival; PFS) wird die Zeitspanne zwischen einem definierten Zeitpunkt (hier Tag der Stammzelltransplantation) und dem Beginn der Progression der Erkrankung (Fortschreiten/Rezidiv der Erkrankung) oder dem Todesdatum des Patienten definiert.

Als Gesamtüberleben (overall survival; OS) wird die Zeitspanne zwischen dem Beginn der Studie und dem Tod des Patienten, völlig unabhängig von der Todesursache, bezeichnet.

Dieser Arbeit liegt ein retrospektiver Studiencharakter zugrunde. In die Datenerhebung gingen Patientenakten, Arztberichte, Tumorbögen und Datenbanken der klinischen Chemie des Leukämielabors ein. Der Großteil der Akten befand sich im KMT-Archiv bzw. Zentralarchiv. Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel Tabelle (Version 2007) gesammelt und in SPSS 21.0 überführt. Das Ziel war eine übersichtliche und anschauliche Informationsaufbereitung und -darstellung mit Hilfe der deskriptiven Statistik. In einem weiteren Schritt wurden die aufgestellten theoretischen Aussagen mit univariaten und multivariaten Analysemethoden überprüft.

2.2.1 Beschreibung der eingesetzten statistischen Verfahren

2.2.1.1 Deskriptive Statistik

Das beobachtete Patientenkollektiv wurde zuerst in Form von Tabellen und Balkendiagrammen beschrieben.

2.2.1.2 Kaplan-Meier-Methode

Mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode kann die Überlebenszeitanalyse durchgeführt werden. Mit ihr lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Ereignis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Hier kam der Log-Rank-Test zur Anwendung, der einen Gruppenvergleich in der Überlebenszeitanalyse erlaubt. Das Signifikanzniveau (p-Wert) wurde auf 95 % ($p = < 0,05$) festgelegt. Ein Ergebnis ist somit signifikant, wenn der Wert $p \leq 5\%$ ($\leq 0,05$) ist. Bei einem Wert von $\leq 1\%$ ($\leq 0,01$) spricht man von sehr signifikant und bei einem Wert von $\leq 0,1\%$ ($\leq 0,001$) von einem hoch signifikanten Ergebnis. Die Konfidenzintervalle beziehen sich auf 95 % Grenzen und schließen einen Bereich um den geschätzten Wert des Parameters ein.

2.2.1.3 Die Cox-Regression

Wie die Kaplan-Meier-Überlebensanalyse ist auch die Cox-Regression eine Methode zum Modellieren von Daten, die in Gegenwart zensierter Fälle die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses angeben. Allerdings können bei der multivariaten Cox-Regression mehrere Einflussvariable (Kovariaten) einbezogen werden. Mit der Cox-Regression lassen sich zensierte Fälle behandeln sowie geschätzte Koeffizienten für alle Kovariaten bereitstellen, sodass die Möglichkeit besteht, die Wirkung mehrfacher Kovariaten im selben Modell zu beurteilen. Der zentrale Begriff zur Interpretation der Ergebnisse des Cox-Modells ist die Hazard-Funktion. Sie wird als das Risiko pro Zeiteinheit interpretiert.

2.2.1.4 Hazard-Ratio

Die Hazard-Ratio gilt als ein zentrales Element der Ereigniszeitanalyse in der Statistik. Darunter versteht man die Wahrscheinlichkeit, mit der bei einem für eine bestimmte Zeitdauer unter Beobachtung stehenden Patienten ein bestimmtes "Ereignis" (beispielsweise Tod) eintritt. Bei der Hazard-Ratio werden verschiedene „Hazard-Rates“ in Beziehung zueinander gesetzt. Unter "Rate" versteht man die Anzahl der Ereignisse innerhalb einer bestimmten Zeit. Die Rate aus einer Gruppe wird dann mit der Rate aus

einer anderen Gruppe verglichen. Eine Hazard-Ratio von 1 ($HR = 1$) bedeutet, dass es keinen Unterschied zwischen zwei Gruppen gibt. Liegt die $HR > 1$, ist das Risiko für die beobachtete Gruppe größer, bei einer $HR < 1$ kleiner als für die beobachtete Gesamtpopulation.

2.2.1.5 Chi-Quadrat

Der Chi-Quadrat-Test ist eine vielfach verwendbare Test-Statistik, die vom amerikanischen Statistiker Karl Pearson entwickelt wurde (deshalb auch "Pearson's Chi-Quadrat") und prüft, ob beobachtete Häufigkeiten (f_o für frequency observed) sich maßgeblich ("signifikant") von solchen Häufigkeiten unterscheiden, die man aufgrund bestimmter Annahmen erwartet (f_e für frequency expected). Der Chi-Quadrat-Test prüft, ob ein Merkmal in zwei oder mehreren Stichproben identisch verteilt ist. Die dazugehörige Nullhypothese lautet: H_0 : Der Anteil jeder Merkmalsausprägung ist in beiden Stichproben gleich. Das zeitunabhängige relative Risiko kann abgeleitet werden.

2.2.1.6 Fisher-Test

Der exakte Fisher-Test (Fisher-Yates-Test, exakter Chi-Quadrat-Test) ist ein Signifikanztest, welcher auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Resultate liefert. Im Anwendungsgebiet entspricht er dem Chi-Quadrat-Test. Er geht auf den britischen Statistiker Ronald Aylmer Fisher (1890–1962) zurück. Beim Fisher-Test können zwei p-Werte errechnet werden. Exakte Signifikanz (1-seitig): Die einseitige Wahrscheinlichkeit wird benutzt, wenn getestet werden soll, ob die Merkmale sich gegenseitig negativ beeinflussen. Exakte Signifikanz (2-seitig): Der zweiseitige Test ist anzuwenden, wenn eine allgemeine Abhängigkeit nachgewiesen werden soll. Enthält die Stichprobe weniger als 20 Fälle, wird der exakte Fisher-Test verwendet.

2.2.1.7 Multivariates Regressionsmodel

Regressionsanalysen sind statistische Analyseverfahren. Ziel der am häufigsten eingesetzten Analyseverfahren ist es, Beziehungen zwischen einer abhängigen und einer oder mehreren unabhängigen Variablen festzustellen. Sie wird insbesondere durchgeführt, wenn Zusammenhänge quantitativ zu beschreiben oder Werte der abhängigen Variablen zu prognostizieren sind. Sie sind wichtige Verfahren zur Vorhersage von Zusammenhängen von mehr als zwei Prädiktoren. Sie werden vor allem dann relevant, wenn die Beeinflussung einer untersuchten Variablen nicht auf einen einfachen Zusammenhang

reduziert werden kann. Je nach Modell ist der Ansatz analog einem Chi-Quadrat-Test, es werden zeitunabhängige, relative Risiken errechnet.

2.3 Patienten

Einschlusskriterium der vorliegenden Arbeit war, neben dem Zeitraum und der allogenen HSCT an unserem Zentrum, das Vorhandensein einer therapiebedürftigen aGvHD (mind. Grad II). Zu Vergleichszwecken wurde zusätzlich eine Kontrollgruppe der AML/MDS-Patienten ohne die Angabe einer GvHD ausgewertet, welche gesondert aufgeführt wird. In die Auswertung ist nur die erste Transplantation eingegangen. Als Spender wurden Familienspender (HLA-identisch, MRD) und Fremdspender (MUD) aufgenommen, hierbei wurden sowohl HLA-identische als auch HLA-kompatible (max. ein Mismatch) Spender akzeptiert. Empfänger haplo-identer Transplantate (n=15) oder Nabelschnurblutempfänger (n=4) wurden nicht aufgenommen. Nach Anwendung der genannten Einschlusskriterien dieser Arbeit wurden insgesamt weitere 45 Patienten aufgrund fehlender Akten exkludiert, dies entspricht einer akzeptablen Ausfallrate von 12,2 % (45/368 Patienten), es ist keine systemische Beeinflussung/Bias zu erwarten. In die Untersuchung konnten somit 323 Patienten des Klinikums Großhadern, die zwischen März 2002 und November 2010 allogene stammzelltransplantiert (HSCT) wurden, eingeschlossen werden.

Das in diese Untersuchung aufgenommene Diagnosespektrum war sehr breit. Dazu gehörten: AML (akute myeloische Leukämie), ALL (akute lymphatische Leukämie), CML (chronische myeloische Leukämie), MDS (Myelodysplastisches Syndrom), OMF (Osteomyelofibrose), NHL (Non-Hodgkin-Lymphom), MCL (Mantelzell-Lymphom), MM (multiples Myelom), SAA (schwere aplastische Anämie). Wobei die AML/MDS den größten Teil des Patientenkollektivs ausmachten.

Der letzte Beobachtungszeitpunkt war der 31.12.2011 entsprechend einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 3,4 Jahren.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Auswertung meiner Daten vorgestellt. Die Darstellung erfolgt in absoluten Zahlen und Prozentzahlen. Sofern sinnvoll, werden Mittelwerte und/oder Mediane aufgeführt. Zur Darstellung, ob signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen, wird der p-Wert aufgeführt. Bei Cox-Regressionsmodellen bzgl. der Überlebenszeiten bzw. des progressionsfreien Überlebens wird die Hazard-Ratio und der Range (95 %-Konfidenzintervall) angegeben. In den folgenden Tabellen wurden die Risikofaktoren vor und nach einer allogenen HSZT zusammengefasst sowie das gesamte Patientenkollektiv und die Subgruppenanalyse anhand der AML/MDS-Gruppe dargestellt.

3.1 Patientencharakteristika

Nachfolgend sind die Patientencharakteristika der Gesamtheit sowie im Verlauf der Arbeit definierten Subgruppen angegeben. Die Auswahl der erhobenen Charakteristika erfolgte anhand von Literaturdaten, soweit nicht anders angegeben wurden kontinuierliche Daten im Median unterteilt und entsprechend angegeben bzw. ausgewertet.

3.1.1 Gesamtkollektiv (n = 323)

Risikofaktoren	Ausprägung	Anzahl
Alter der Patienten (Jahre)	Mittelwert Median (Range)	50,10 50,53 (18–73)
Grunderkrankung	AML* MDS* ALL CML NHL Multiples Myelom OMF SAA Andere	211 24 28 15 5 16 15 4 5
Spender	verwandt id. (MRD) unverwandt id. (MUD) unverwandt nicht-id. (MMD)	110 178 35
Geschlecht der Patienten	männlich weiblich	181 142
Geschlecht des Spenders	männlich weiblich	155 168
CMV-Status Spender/Patient	negativ/negativ positiv/negativ negativ/positiv positiv/positiv	113 31 81 98
Konditionierung	Bestrahlung TBI Chemotherapie Busulfan/Melphalan	206 117
Transplantationsjahr (Median 24.12.2006)	17.03.2002–24.12.2006 24.12.2006–19.11.2010	162 161

Tab. 3.1: Risikofaktoren vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation
 *bei allen Patienten in Auswertung als eine Gruppe (gleiche Konditionierung)

Risikofaktoren	Ausprägung	Anzahl
GvHD-Prophylaxe	CyA + MMF	237
	CyA + MTX	58
	Andere	28
aGvHD	keine GvHD (Kontrollgruppe nur AML/MDS)	29
	GvHD I	26*
	GvHD II	96
	GvHD III	138
	GvHD IV	34
primäre GvHD-Therapie	IVIG	46
	SDH	85
	IVIG + SDH	137
weitere Immunsuppressiv	Ja	101
	Nein	222
Rezidive	Ja	77
	Nein	246
cGvHD-therapiebedürftig	Ja	97
	Nein	226
Take (Tag nach HSCT)	Median	16
	Range	9-80

Tab. 3.2: Risikofaktoren nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei allen Patienten

*Bei GvHD I handelt es sich um eine klinisch dokumentierte GvHD-typische Präsentation ohne Notwendigkeit einer Therapie.

3.1.2 AML/MDS-Patientengruppe (n = 235)

Risikofaktoren	Ausprägung	Anzahl
Alter der Patienten (Jahre)	Mittelwert	50,89
	Median (Range)	51 (18-73)
Grunderkrankung	AML	211
	MDS	24
Spender	verwandt id. (MRD)	88
	unverwandt id. (MUD)	124
	unverwandt nicht-id. (MMD)	23
Geschlecht der Patienten	männlich	118
	weiblich	117
Geschlecht des Spenders	männlich	122
	weiblich	113
CMV-Status Spender/Patient	negativ/negativ	73
	positiv/negativ	20
	negativ/positiv	62
	positiv/positiv	80
Konditionierung	Bestrahlung TBI	155
	Chemotherapie	80
	Busulfan/Melphalan	
Transplantationsjahr (Median 17.10.2006)	17.03.2002-17.10.2006	119
	17.10.2006-19.11.2010	116

Tab. 3.3: Risikofaktoren vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei AML/MDS-Patienten

Risikofaktoren	Ausprägung	Anzahl
GvHD-Prophylaxe	CyA + MMF	201
	CyA + MTX	12
	Andere	22
aGvHD	keine GvHD (Kontrollgruppe nur AML/MDS)	29
	GvHD I	26*
	GvHD II	66
	GvHD III	93
	GvHD IV	21
primäre GvHD-Therapie	IVIG	36
	SDH	60
	IVIG + SDH	84
weitere Immunsuppressiva	Ja	69
	Nein	166
Rezidive	Ja	67
	Nein	168
cGvHD-therapiebedürftig	Ja	77
	Nein	158
Take (Tag nach HSCT)	Median	16
	Range	9–58

Tab. 3.4: Risikofaktoren nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei AML/MDS-Patienten

*Bei GvHD I handelt es sich um eine dokumentierte GvHD-typische Klinik, jedoch ohne Notwendigkeit einer Therapie.

3.2 Analyse der Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv dieser Studie bestand aus 181 Männern (56 %) und 142 Frauen (44 %) im medianen Alter von 50,53 Jahren, wobei der jüngste Patient 18 Jahre und der älteste 73 Jahre alt war. Alle Patienten wurden aufgrund hämatologischer Erkrankungen im Klinikum Großhadern im Zeitraum von März 2002 bis November 2010 allogene stammzelltransplantiert. Die Dokumentationsqualität war in diesem Zeitraum umfassend und es gab, abgesehen von einer veränderten Indikationsstellung (z.B. frühe allogene HSCT bei der intermediär Risiko AML in kompletter Remission), keine grundlegenden, dokumentierten, systemischen Abweichungen in der gewählten Konditionierung oder supportiven Therapie. Bei mehrfacher allogener SZT ging nur die erste Transplantation in die Auswertung ein.

Das Diagnosespektrum der in dieser Arbeit analysierten Patienten war gemischt. Zu den Grunderkrankungen zählte die AML mit 211 Patienten (65,3 %) und das MDS mit 24 Patienten (7,4 %). Weitere Diagnosen waren neben der ALL mit 28 Patienten (8,7 %), die CML mit 15 Patienten (4,6 %) und das Multiple Myelom mit 16 Patienten (5 %), das NHL mit 5 Patienten (1,5 %), die SAA mit 4 Patienten (1,2 %) und eine kleine Gruppe von 5 Patienten (1,5 %) mit diversen anderen Erkrankungen (siehe Tab. 3.1.).

Es kamen verschiedene Konditionierungsregime zur Anwendung, die Art und Intensität wurde durch die Grunderkrankung, aber auch den gewünschten Grad der Myeloablation, der z.B. auch mit dem Patientenalter korreliert, beeinflusst. Wir unterschieden daher anhand der angewandten myelotoxischen Behandlung. Die verwendeten Regime zur Myeloablation unterteilten wir in chemotherapeutische Ansätze (Melphalan oder Busulfan) sowie in Patienten, die stattdessen eine Ganzkörperbestrahlung (meist 4Gy TBI) erhielten. Eine alleinige Chemotherapie wurde bei 117 Patienten (36,2 %) eingesetzt, eine auf TBI basierende Myoablation fand Anwendung bei 206 Patienten (63,8 %).

Aufgrund der Variabilität der Konditionierung wählten wir die größte Gruppe (AML/MDS) mit uniformer Konditionierung in der Regel nach dem FLAMSA-Protokoll (Schmid, et al. 2008; Chemnitz, et al. 2012) und supportiver Therapie als Referenzgruppe aus, deren Ergebnisse in der Folge gesondert dargestellt werden.

3.3 Analyse der Risikofaktoren

Der Erfolg einer allogenen HSZT hängt von verschiedenen Faktoren ab. Bestimmte Risikofaktoren konnten wir der Literatur entnehmen, sie wurden in der Tabelle 3.1 und 3.2 zusammengefasst.

Von 323 Patienten erhielten 110 Patienten (34,1 %) Stammzellen von HLA-identen verwandten Spendern (Geschwisterspendern), 178 Patienten (55 %) Stammzellen von HLA-identen unverwandten Spendern und 35 Patienten (10,8 %) erhielten Stammzellen von HLA-nicht-identen aber kompatiblen (max. 1 Mismatch) unverwandten Spendern, hier wurde nicht zwischen Allel- und Antigen-Mismatch unterschieden.

Zu entscheidenden Transplantationscharakteristika gehören neben der HLA-Kompatibilität des Spenders und Empfängers das Geschlecht. Auch das Geschlecht der Spender war gleich verteilt: in 168 Fällen weiblich (52 %) und in 155 Fällen männlich (48 %).

3.3.1 CMV-Status

Dem klinischen Standard folgend wird jeder Patient sowie jeder potentielle Spender vor einer geplanten Transplantation auf den stattgefundenen Kontakt mit verschiedenen Viren, insbesondere CMV getestet (ELISA-Technik).

Der Durchsuchungstitel in der Bevölkerung ist mit ca. 60 % hoch. Das Virus ruft kein spezifisches Krankheitsbild im Gesunden hervor, verbleibt jedoch im Körper, das Immunsystem verhindert einen erneuten Ausbruch.

Da bei der Transplantation das Immunsystem des Empfängers entfernt wird, ist die weitere Surveillance des Virus vom Spenderimmunsystem abhängig. Eine Hochrisikosituation stellt somit z.B. ein CMV-naiver Spender bei einem CMV-infiziertem Empfänger dar.

Wir teilten den CMV-Status in vier Gruppen auf. In 113 Fällen (35 %) waren sowohl Spender als auch Empfänger negativ (ohne serologische Narbe), in 98 Fällen (30,3 %) waren beide positiv. In 81 Fällen (25,1 %) war der Spender negativ und der Patient positiv, in 31 Fällen (9,6 %) der Spender positiv und der Patient negativ.

3.3.2 GvHD-Prophylaxe

Als GvHD-Prophylaxe wurde in 237 Fällen (73,4 %) eine Kombination aus CyA und MMF verwendet und in 58 Fällen (18 %) eine Kombination aus CyA und Methotrexat (MTX). Die GvHD-Prophylaxe mit Rapamune/Sirolimus und Mycophenolat-Mofetil (MMF) wurde insgesamt in 14 Fällen (4,3 %) verabreicht. Weitere 14 Patienten (4,3 %) erhielten andere Immunsuppressiva. Die Form der gewählten Immunsuppression korrelierte mit der Grunderkrankung.

3.4 Ergebnisse nach HSCT

3.4.1 Leukozyten-Take

Das Anwachsen des Transplantats („engraftment“) zeigt sich in der Regeneration des Blutbildes. Der stabile Anstieg (mind. 3 konsekutive Tage) der Granulozyten auf über 500/ μ l („Granulozyten-Take“) wurde von allen Patienten erreicht. Der mediane Wert lag bei 16 Tagen, wobei frühestens ein Take nach 9 Tagen und spätestens nach 80 Tagen erreicht wurde.

3.4.2 Akute GvHD

Die therapiebedürftige akute GvHD als häufige Komplikation nach allogener Stammzelltransplantation war Einschlusskriterium in unserer Analyse. Insgesamt fanden sich somit 268 Patienten (83 %) mit einer therapiebedürftigen, akuten GvHD. Als zusätzliche Kontrollgruppe für Patienten mit AML/MDS wurden 29 Patienten ohne bzw. weitere 26 Patienten mit nur leichtgradiger, akuter GvHD (Grad I) wie angezeigt in die Analysen mit einbezogen. Die folgenden Daten beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die primäre Studiengruppe der Patienten mit therapiebedürftiger, akuter GvHD (\geq Grad II). Von den Patienten mit therapiebedürftiger GvHD entwickelten 96 Patienten (35,8 %) eine maximale Ausprägung der akuten GvHD bis Grad II, 138 Patienten (51,5 %) eine akute GvHD bis Grad III und 34 Patienten (12,7 %) eine akute GvHD bis Grad IV. Der Median des ersten GvHD-Auftretens lag bei Tag 16. Frühestens entwickelten die Patienten eine akute GvHD am Tag 5 spätestens am Tag 64.

3.4.3 Rezidive der Grunderkrankung

Erfasst wurden primär das Auftreten eines Rezidivs sowie zusätzlich die Durchführung einer Re-Transplantation als eine Therapieform des Rezidivs. Insgesamt rezidierten 77 Patienten (23,8 %) von den insgesamt 323 (bzw. waren primär refraktär), der mediane Zeitraum bis zum Rezidiv waren 9 Monate nach Transplantation, das späteste nach 89 Monaten. Von diesen 77 Patienten bekamen 22 Patienten (28,6 %) eine Re-Transplantation. Diese wurde im medianen Zeitraum von 2,59 Monaten (1–7 Monate) nach Erstdiagnose des Rezidivs durchgeführt. Daten zur GvHD-Therapie wurden, wie oben ausgeführt, ausschließlich für die erste Transplantation erhoben.

3.5 Analyse zum Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben

Bei einem sehr heterogenen Patientengut und um mögliche Confounder frühzeitig zu identifizieren entschlossen wir uns, die Repräsentanz der Gruppe zu untersuchen. Neben der rein deskriptiven Darstellung sollten hier die bekannten und erwarteten Risikofaktoren für das progressionsfreie Überleben (PFS) und das Gesamtüberleben (OS) nach allogener HSZT untersucht werden. Die Risikofaktoren entnahmen wir der Literatur bzw. der Analyse der erhobenen Patientencharakteristika. Alle signifikanten Variablen der univariaten Analyse mit einem p-Wert < 0,1 wurden in ein multivariates Analysemodell importiert. Die Analyse des gesamten Patientenkollektivs verifizierten wir in einer Subgruppenanalyse der größten, uniform behandelten Entität: Patienten mit AML bzw. MDS. Bevor ausführlich auf die einzelnen untersuchten Gesichtspunkte eingegangen wird, sollen vorab die Ergebnisse der univariaten Analyse und der multivariaten Analyse für alle Patienten und AML/MDS-Patienten tabellarisch zusammengefasst vorgestellt werden (siehe Tab. 3.3.-3.6.), signifikante Werte sind hier farbig hervorgehoben.

3.5.1 Univariate Analyse zum OS/PFS aller Patienten (n = 323)

	No	OS			PFS		
		Hazard	Range	P	Hazard	Range	P
Empfänger weiblich	142/323	,967	,693-1,35	,843	,890	,657-1,21	,461
Spender weiblich	168/323	1,470	1,05-2,06	,024	1,143	,843-1,55	,390
Empfängeralter > 50y	162/323	,672	,482-,937	,019	,769	,567-1,04	,091
Grunderkrankung AML/MDS	235/323	1,283	,872-1,89	,206	1,605	1,10-2,33	,013
Konditionierung mit TBI	206/323	1,327	,945-1,86	,102	1,220	,891-1,67	,215
HSCT 01/07-11/10	161/323	,627	1,12-2,28	,010	,789	,917-1,75	,151
CyA/MMF als prim. IS	237/323	1,981	1,29-3,05	,002	1,863	1,27-2,74	,002
Mismatch-Spender	35/323	1,491	,879-2,53	,138	1,275	,760-2,14	,357
Spender-CMV pos.	129/323	1,531	1,10-2,13	,011	1,532	1,13-2,08	,006
Empfänger-CMV pos.	179/323	1,420	1,01-1,99	,061	1,310	,963-1,78	,086
nicht CR1 vor HSCT	169/323	,474	,291-,771	,003	,590	,392-,888	,011
Reserve- Immunsuppressiva	101/323	1,642	1,17-2,30	,004	1,534	1,12-2,10	,008
cGvHD	97/323	,722	,512-1,02	,063	1,391	1,02-1,91	,040
aGvHD Grad III/IV	172/323	1,602	1,11-2,30	,011	1,443	1,04-2,01	,030

Tab. 3.5: Univariate Analyse (Gesamtkollektiv)

Alle signifikanten Ergebnisse (95 % Signifikanz-Niveau) wurden blau markiert.

3.5.2 Multivariate Analyse zum OS/PFS aller Patienten (n = 323)

	HR	Range	P (95%)
OS			
Spender weiblich	1,490	1,057-2,102	,023
Empfängeralter > 50y	1,336	,926-1,927	,122
Konditionierung mit TBI	1,290	,884-1,881	,187
HSCT 01/07-11/10	,607	,413-,893	,011
CyA/MMF als prim. IS	1,582	,942-2,658	,083
Mismatch-Spender	2,072	1,179-3,644	,011
Spender-CMV pos.	1,461	1,038-2,055	,030
nicht CR1 vor HSCT	1,665	1,005-2,758	,048
PFS			
Spender weiblich	1,203	,880-1,644	,247
Empfängeralter > 50y	1,131	,804-1,590	,480
Konditionierung mit TBI	1,177	,826-1,677	,368
HSCT 01/07-11/10	,780	,551-1,106	,163
CyA/MMF als prim. IS	1,366	,860-2,170	,187
Mismatch-Spender	1,632	,944-2,820	,079
Spender-CMV pos.	1,450	1,061-1,980	,020
nicht CR1 vor HSCT	1,490	,972-2,284	,067

Tab. 3.6: Multivariate Analyse (Gesamtkollektiv)

Alle signifikanten Ergebnisse (95 % Signifikanz-Niveau) sind blau dargestellt.

Die Wahl der prophylaktischen Immunsuppression war in unserer Kohorte stark mit der Grunderkrankung korreliert, so erhielten z. B. Patienten mit ALL preferenziell eine MTX-basierte Immunsuppression, während Patienten mit AML/MDS standardmäßig MMF zum Cyclosporin A erhielten (siehe Kaplan).

Bei der AML, sAML/MDS handelt es sich um die größte homogene Gruppe dieser Arbeit. In der folgenden Kaplan-Darstellung ist ein starker Trend zu einem besseren Ergebnis für Patienten mit ALL zu erkennen. Während Lymphome und „sonstige Erkrankungen“ ein der AML ähnliches Gesamtergebnis zeigen, bei deutlich anderer Biologie und Indikationsstellung zur allogenen SZT mag dem auch die geringe Fallzahl (n = 21) bzw. die Patientenselektion zugrunde liegen. Als Immunsuppression erhielten 73,4 % der Patienten (n = 237) CyA/MMF. Sie zeigt einen deutlich negativ prädiktiven Wert für das Outcome nach der Transplantation. Dieses signifikante Ergebnis bestätigte sich für das

OS/PFS in der univariaten Analyse aber nicht in der multivariaten Analyse. Die enge Korrelation mit der Grunderkrankung (häufig AML/MDS) verhindert letztlich eine multivariate Analyse. Der Stellenwert der Prophylaxe lässt sich somit nicht sicher von den Effekten der zugrunde liegenden Erkrankung bzw. Konditionierung trennen.

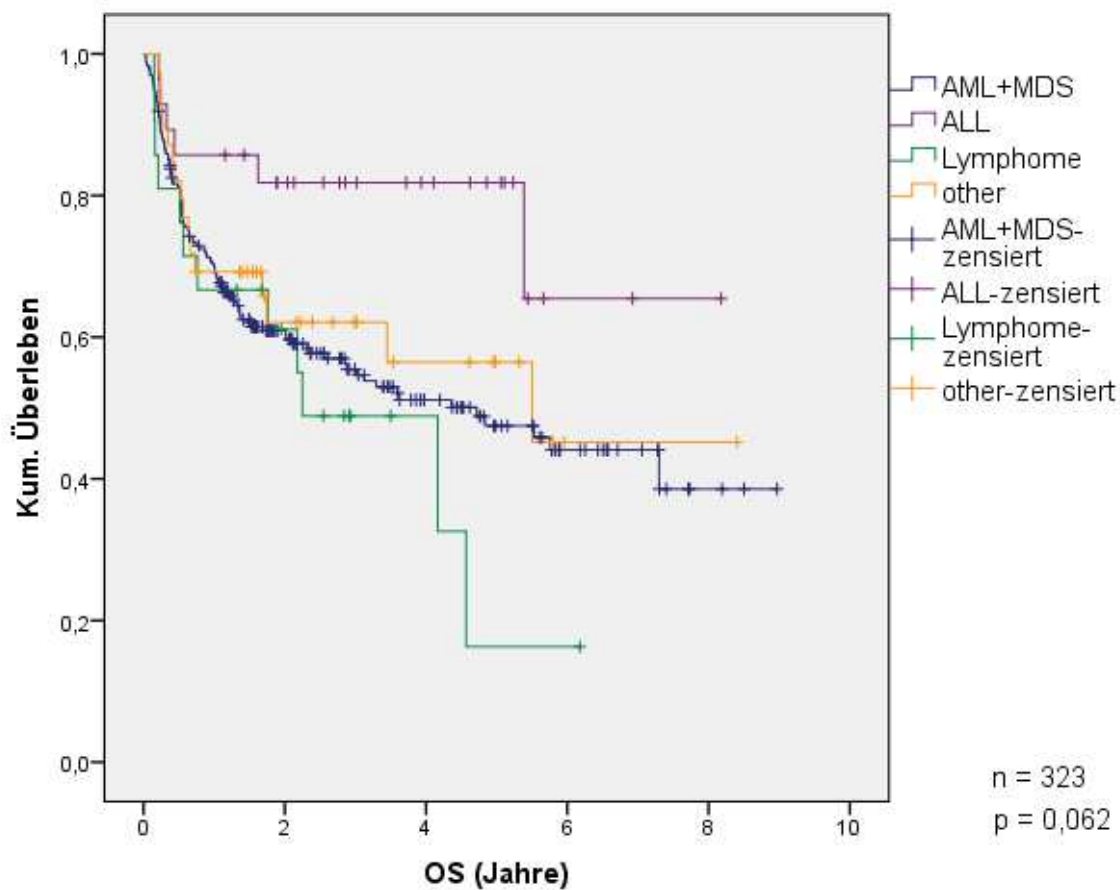


Abb. 3.1: OS bei unterschiedlichen Erkrankungen (alle Patienten)

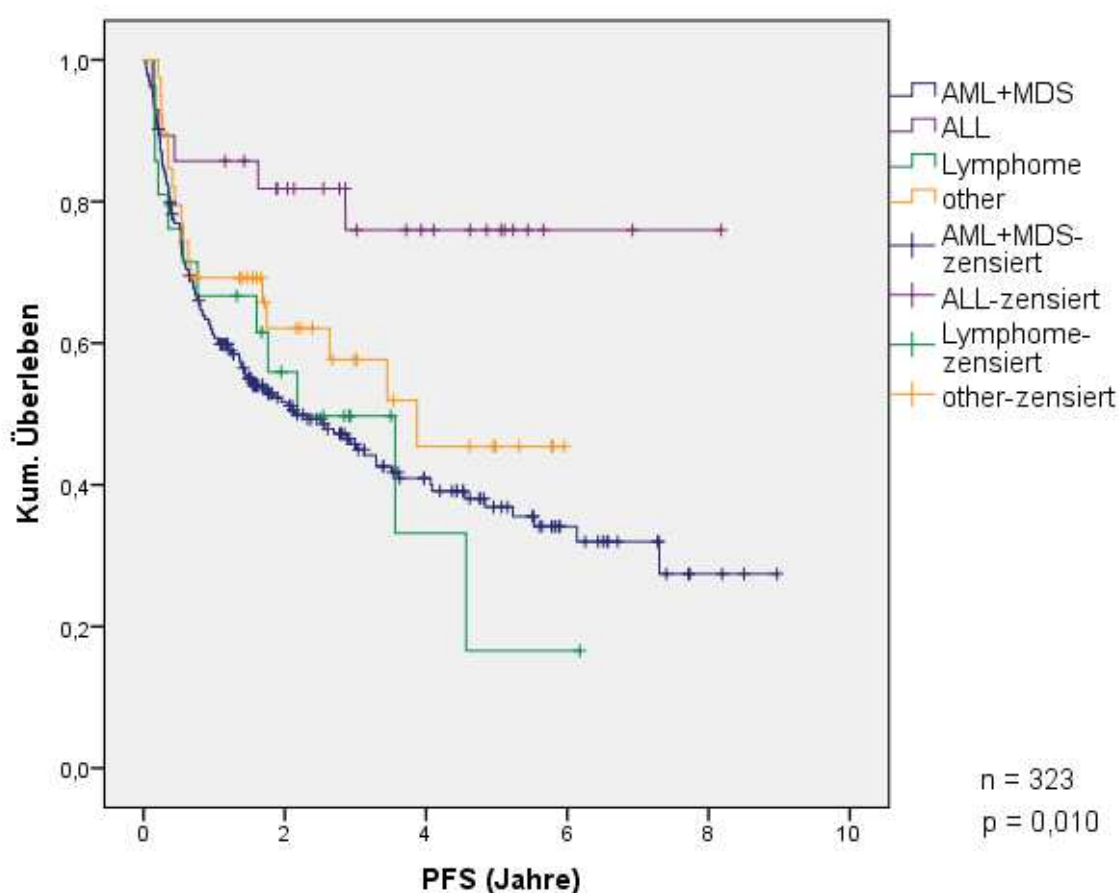


Abb. 3.2: PFS bei unterschiedlichen Erkrankungen (alle Patienten)

Das Alter der Patienten > 50 ist ein bekannter Risikofaktor. Da im höheren Alter andere Erkrankungen auftreten bzw. Konditionierungen verwandt werden, ist die fehlende Signifikanz in der multivariaten Analyse nicht verwunderlich. Das weibliche Spendergeschlecht scheint in dieser Studie einen für das OS, aber nicht für das PFS statistisch signifikanten Risikofaktor darzustellen, möglich wäre hier eine klinisch relevante Reaktion gegen die Y-Antigene. Da zu diesem Phänomen sehr unterschiedliche und widersprüchliche Daten vorliegen und es sich um eine sehr heterogene Gruppe handelt, lässt sich hierfür keine Erklärung ableiten, dies wird Ziel weiterer Untersuchungen sein.

Bei der Transplantationsperiode der Patienten zeigt sich ein signifikanter Trend zum besseren Outcome bei Patienten, die zwischen Januar 2007 und November 2010 transplantiert wurden. In multivariater Analyse bestätigte sich dies als unabhängiger Risikofaktor. Der Zusammenhang ist hier weniger in der supportiven Therapie zu sehen als

in einer Assoziation zum Remissionsstatus. So wurden seit 2007 vermehrt AML-Patienten mit intermediären Risikoprofil (nach ELN-Kriterien) und in CR1 transplantiert.

Ein HLA-different Spender ist ein in der Literatur bekannter Risikofaktor. In unserer univariaten Analyse konnte dies, wenn auch nicht signifikant, bestätigt werden. Auch in der multivariaten Analyse ließ sich dies aufzeigen.

Bei AML-Patienten in CR1 (CR1,CRi,CRu) handelt es sich um Patienten ohne Krankheitsnachweis vor der Transplantation (Tx). Sie haben keine zytomorphologischen Rezidive und eine bessere Prognose. Bei nicht CR1-Patienten (CR2, refraktäre CR1, Rez.) handelt es sich um Patienten, welche in CR waren, aber rezidiert haben. Diese Patienten haben eine deutlich schlechtere Prognose als CR1-Patienten. Dieses Ergebnis bestätigte sich – sowohl in univariater- als auch in multivariater Analyse – als unabhängiger Risikofaktor für das Gesamtüberleben. Für das progressionsfreie Überleben konnte dies in der multivariaten Analyse nicht signifikant bestätigt werden. Patienten, die eine CR1 erreichten, zeigten ein gutes OS mit Überlebensplateau. Patienten mit CR2 zeigten im Vergleich dazu ein deutlich schlechteres Gesamtüberleben, dies gilt entsprechend für das progressionsfreie Überleben.

Wir untersuchten die Variable der Konditionierung und unterteilten die Konditionierungsregime nach Art der Stammzell-toxischen-Behandlung. Hierbei wurde der Therapie mittels Ganzkörperbestrahlung (TBI), die eine breite Gewebeschädigung mit Freisetzung von verschiedensten (Entzündungs-)Mediatoren verursacht, die chemotherapeutische Myeloablation entgegengesetzt. Es zeigt sich ein Trend zum verkürzten OS und PFS nach chemotherapeutischer im Vergleich zu TBI-basierender myeloablativer Konditionierung. Da die Wahl der Myeloablation von Grunderkrankung, Alter und Performancestatus des Patienten beeinflusst wird, müssen diese statistisch nicht signifikanten Ergebnisse unter Vorbehalt gesehen werden.

Die Ergebnisse der univariaten und der multivariaten Analyse bestätigten insgesamt die publizierten Risikofaktoren. Zu den häufigsten Grunderkrankungen der Patienten zählte die AML/MDS (n = 235), demzufolge sollten die spezifischen Risikofaktoren dieser Erkrankung sich auch in unserer Kohorte wiederfinden. Wie in der Literatur beschrieben fanden auch wir in unserer Kohorte den Rezidivstatus vor allogener HSCT als einen Risikofaktor.

Eine schwere aGvHD bzw. therapiebedürftige cGvHD stellen bekannte Risikofaktoren für OS bzw. PFS dar (siehe Kaplan). Hier muss allerdings der Bias wegen geringer Fallzahlen der aGvHD Grad IV bedacht werden. Die Analyse bei AML/MDS-Patienten ergab bei aGVHD bzw. therapiebedürftiger cGvHD das gleiche statistisch signifikante Bild.

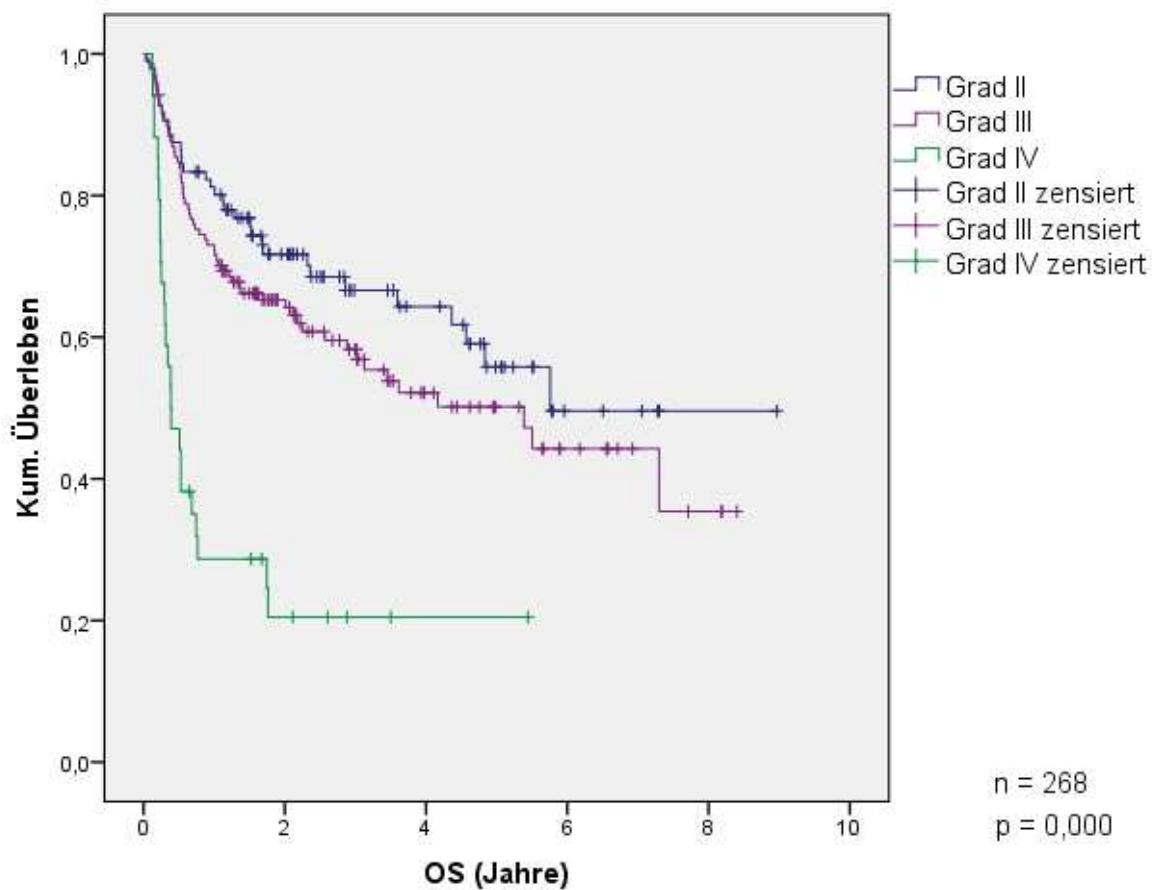


Abb. 3.3: OS bei therapiebedürftiger aGvHD

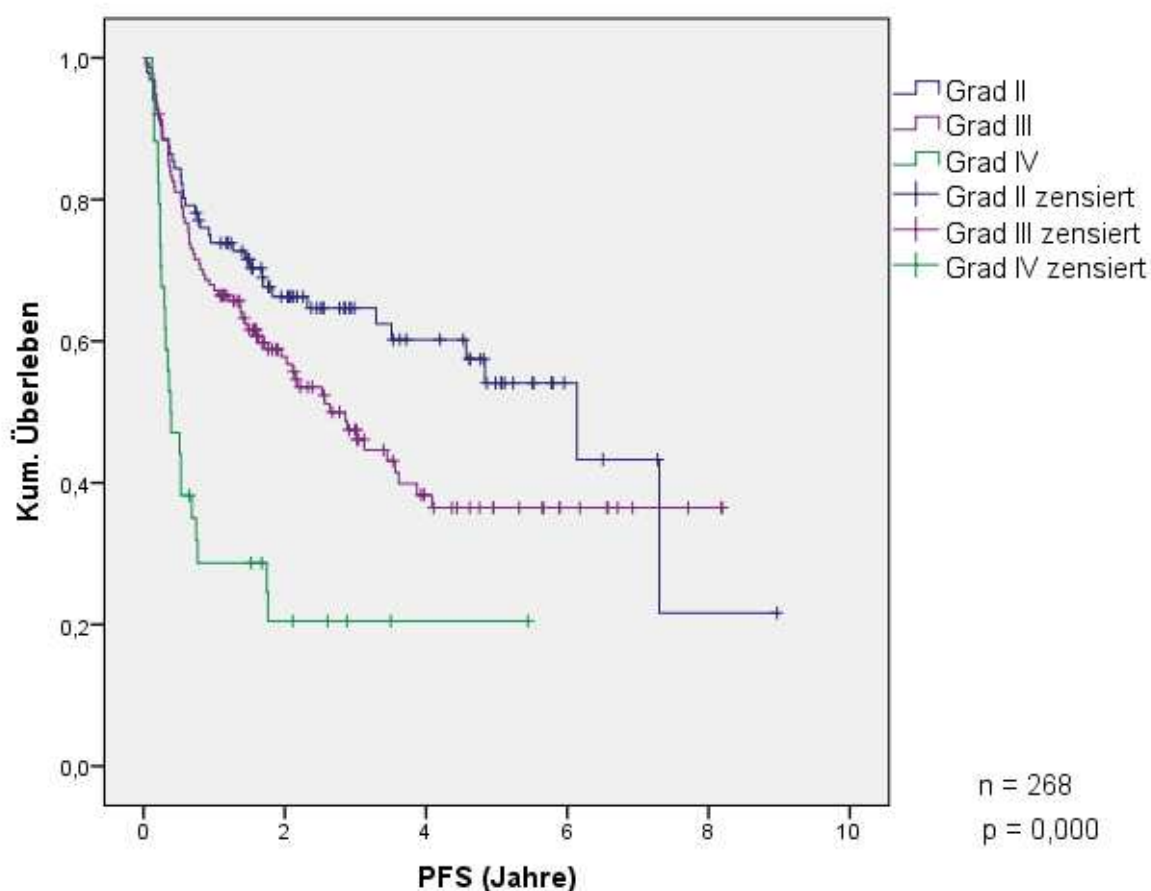


Abb. 3.4: PFS bei therapiebedürftiger aGvHD

Neben dem maximalen Schweregrad einer akuten GvHD, welcher letztlich die Aggressivität der Erkrankung widerspiegelt, ist der notwendige Einsatz der Reserve-IS ein guter Maßstab für die Behandlungsrefraktärität einer aGvHD. Die etablierte primäre Standardtherapie der aGvHD nach allo-HSZT ist kortison(steroid)-basiert. Patienten mit steroidrefraktärer GvHD erhalten zur Immunsuppression zusätzlich Reserve-Immunsuppressiva (n = 101, das entspricht 37,7 %). Dies schwankte in unserer Kohorte zwischen einem und fünf Reserve-IS. Je mehr Reserve-IS verabreicht werden, umso behandlungsrefraktärer ist die Erkrankung, was sich auch im Überleben widerspiegelt. Nur die gemeinsame Betrachtung von maximaler Schwere und Refraktärität spiegelt somit den Behandlungserfolg adäquat wieder. Dies zeigt sich auch in der Notwendigkeit einer sekundären Therapie in Abhängigkeit vom Schweregrad, so erhielten 19/96 Patienten mit GvHD II, 53/138 Patienten mit Grad III und 29/34 Patienten mit GvHD IV Reserve-IS. Diese Korrelation spiegelte sich auch im Überleben der Patienten wieder wie in Abb. 3.5

und 3.6 dargestellt, wobei die Patienten ohne weiteres Reserve-IS als Referenz dienen. Bei insgesamt 101 Patienten mit Reserve-IS handelt es sich um kleinere Fallgruppen, ein genereller Trend zu einem schlechteren Gesamtergebnis mit Zunahme der notwendigen Immunsuppression steht jedoch außer Zweifel.

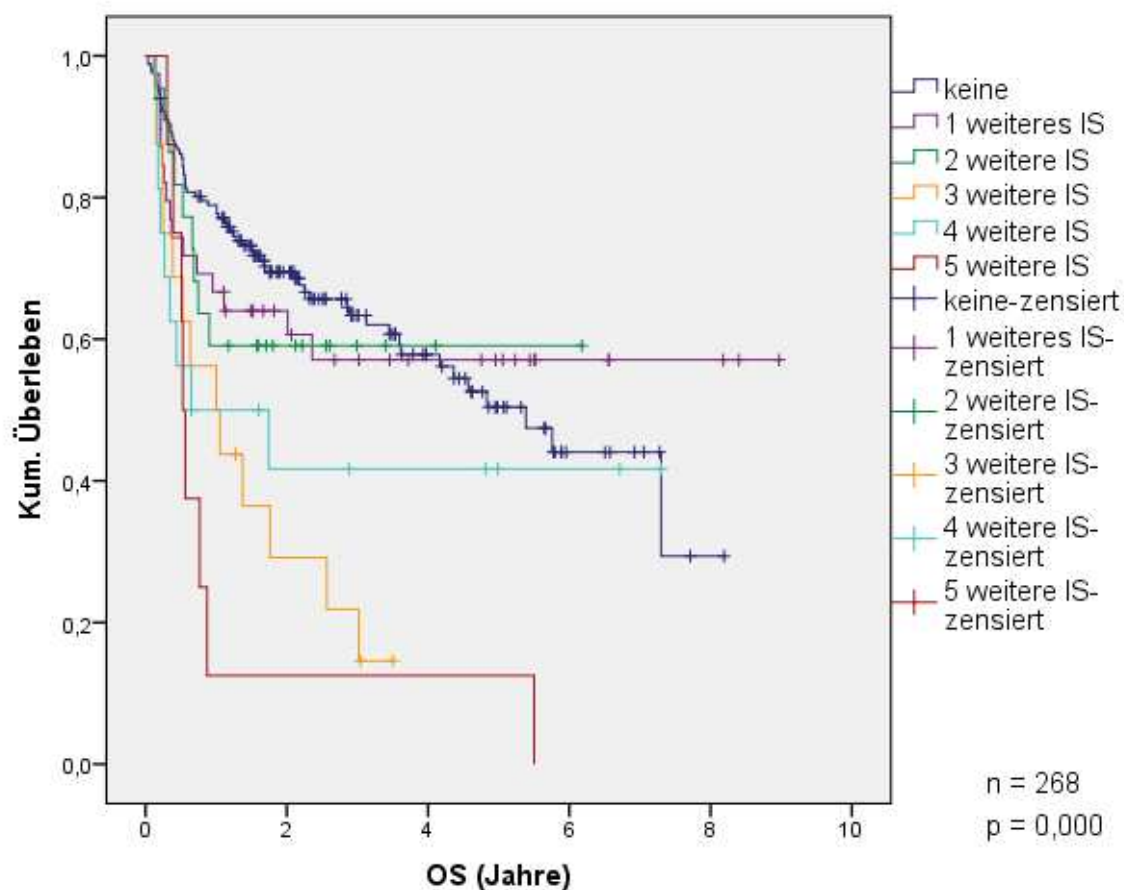


Abb. 3.5: OS Reserve-Immunsuppressiva

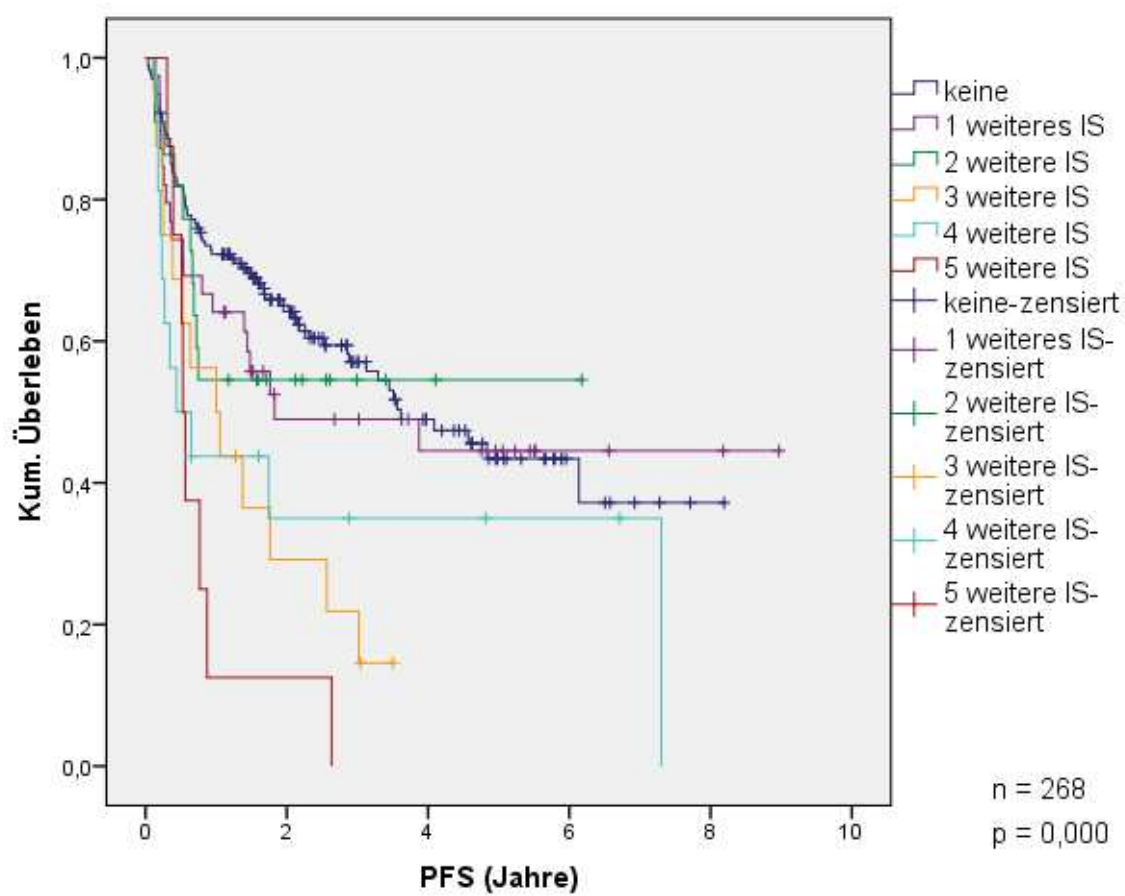


Abb. 3.6: PFS Reserve-Immunsuppressiva

3.5.3 Univariate Analyse zum OS/PFS der AML/MDS-Patienten (n = 235)

Die Gruppe der AML/MDS Patienten stellte innerhalb der Kohorte die größte, uniform behandelte Subgruppe dar. Wir verifizierten daher die gefundenen Einflussfaktoren wie in Folge die weiteren Analysen an dieser Subgruppe. Wie zu erwarten war, zeigte sich in den Analysen das gleiche Bild für die AML/MDS-Gruppe. Sowohl in der univariaten als auch in der multivariaten Analyse wurden die bereits bekannten und typischen Risikofaktoren der vorherigen Analyse des gesamten Patientenkollektivs bestätigt.

		<i>OS</i>			<i>PFS</i>		
	No	Hazard	Range	P	Hazard	Range	P
Empfänger weiblich	117/235	,909	,623-1,35	,620	,928	,659-1,31	,671
Spender weiblich	113/235	1,793	1,22-2,63	,003	1,312	,932-1,85	,120
Empfängeralter > 50y	122/235	1,328	,907-1,95	,144	,905	,643-1,28	,571
Grunderkrankung AML/MDS	211/235	1,006	,906-1,12	,915	1,135	,626-2,05	,676
Konditionierung mit TBI	155/235	1,029	,689-1,54	,890	1,006	,698-1,45	,974
HSCT 01/07–11/10	116/235	,626	1,07-2,37	,023	,890	,781-1,62	,529
CyA/MMF als prim. IS	201/235	1,735	,929-3,24	,084	1,338	,803-2,23	,264
Mismatch-Spender	23/235	1,988	1,17-3,39	,012	1,828	1,04-3,23	,037
Spender-CMV pos.	100/235	1,100	,753-1,61	,624	1,141	,810-1,61	,451
Empfänger-CMV pos.	142/235	1,275	,861-1,89	,225	1,170	,824-1,66	,379
nicht CR1 vor HSCT	169/235	,475	,292-,773	,003	,590	,392-,888	,011
Reserve- Immunsuppressiva	69/235	1,475	,993-2,20	,054	1,358	,943-1,96	,101
cGvHD	68/235	1,094	,726-1,65	,668	1,064	,742-1,53	,732
aGvHD Grad III/IV	114/235	1,300	,866-1,95	,206	1,199	,832-1,73	,331

Tab. 3.7: Univariate Analyse (AML/MDS-Gruppe)

Alle signifikanten Ergebnisse (95 % Signifikanz-Niveau) sind blau dargestellt.

3.5.4 Multivariate Analyse zum OS/PFS der AML/MDS-Patienten (n = 235)

	HR	Range	P (95%)
OS			
Spender weiblich	1,715	1,161-2,535	,007
Empfängeralter > 50y	1,316	,855-2,026	,212
Konditionierung mit TBI	1,002	,640-1,567	,995
HSCT 01/07-11/10	,707	,456-1,096	,121
CyA/MMF als prim. IS	1,195	,610-2,341	,604
Mismatch-Spender	2,356	1,276-4,352	,006
Spender-CMV pos.	1,196	,811-1,764	,366
nicht CR1 vor HSCT	1,822	1,081-3,072	,024
PFS			
Spender weiblich	1,286	,908-1,820	,156
Empfängeralter > 50y	1,057	,715-1,561	,782
Konditionierung mit TBI	,969	,643-1,461	,882
HSCT 01/07-11/10	,926	,626-1,370	,699
CyA/MMF als prim. IS	1,081	,620-1,885	,783
Mismatch-Spender	1,845	1,021-3,332	,072
Spender-CMV pos.	1,206	,852-1,708	,292
nicht CR1 vor HSCT	1,632	1,051-2,535	,029

Tab. 3.8: Multivariate Analyse (AML/MDS-Gruppe)

Alle signifikanten Ergebnisse (95 % Signifikanz-Niveau) sind blau markiert.

Zusammenfassend können wir in unserer Kohorte von einer guten Deckung zu etablierten Risikofaktoren und Verteilungsmustern ausgehen, die Analyse von Behandlungsfaktoren sollte somit repräsentative Ergebnisse liefern.

3.6 Einfluss der primären GvHD-Therapie mit IVIG

3.6.1 Therapie der aGvHD

Die Primäre Therapie der aGvHD wurde der Fragestellung folgend mittels IVIG oder Kortison durchgeführt. Insgesamt erhielten 46 Patienten (17,2 %) nur IVIG, 85 Patienten (31,7 %) nur SDH. Bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf die Initialtherapie mit IVIG wurde eine Umstellung auf eine Kortisontherapie durchgeführt. Somit erhielten 137 Patienten (51,1 %) eine Kortisontherapie nach initialer IVIG-Therapie. Bei den

AML/MDS-Patienten erhielten 36 Patienten (20 %) IVIG, 60 Patienten (33,3 %) SDH und 84 Patienten (46,7 %) eine Kombination aus beiden Medikamenten.

Von insgesamt 268 Patienten erhielten 101 (37,7 %) weitere Immunsuppressiva, wobei hierbei zwischen einer bis fünf Linien weitere Immunsuppressiva verabreicht wurden.

Da der Einfluss der primären GvHD-Therapie Thema der Arbeit (siehe Fragestellung) ist, untersuchten wir den Einfluss der IVIG-Gabe auf das Gesamtergebnis.

3.7 Auswirkung von IVIG auf OS/PFS als Endpunkte

Als nächsten Schritt erweiterten wir die Analyse um den zu untersuchenden Faktor: die Therapie der akuten GvHD mit Immunglobulinen.

Hierbei wurden die Kriterien an einen stattgefundenen Therapieversuch mit IVIG wie folgt definiert:

Als „IVIG erhalten“ (n = 46) wurden Patienten gewertet die:

- eine dokumentierte akute GvHD hatten und
- deren primäre GvHD-Therapie mit IVIG (nicht SDH) erfolgte und
- deren Therapie mind. eine IVIG-Menge von $\geq 0,4\text{g/kg/KG}$ (über 2–3Tage) umfasste.

Als Vergleichsgruppe standen somit Patienten ohne o.g. primäre IVIG-Gabe als Therapie – vulgo - Patienten mit primärer Kortisontherapie der akuten GvHD zur Verfügung.

Zur besseren Validität der Therapie der aGvHD mit IVIG wurde eine multivariate Analyse unter Einschluss der Immunglobulingabe nach den o.g. Kriterien durchgeführt und danach eine weitere Analyse der homogenen AML-Gruppe (n = 235) vorgenommen.

3.7.1 Multivariate Analyse bei Immunglobulin-Gabe

3.7.1.1 Multivariate Analyse zum OS/PFS beim Gesamtkollektiv (n = 323)

	HR	Range	P (95%)
OS			
Spender weiblich	1,490	1,056-2,101	,023
Empfängeralter > 50y	1,339	,927-1,933	,120
HSCT 01/07–11/10	,605	,411–,892	,011
Spender-CMV positiv	1,461	1,039-2,056	,029
Konditionierung mit TBI	1,286	,881-1,880	,193
CyA/MMF als prim. IS	1,582	,942-2,657	,083
IVIG-Gabe	1,025	,719-1,462	,891
Mismatch-Spender	2,065	1,172-3,639	,012
nicht CR1 vor HSCT	1,671	1,006-2,774	,047
PFS			
Spender weiblich	1,204	,880-1,647	,245
Empfängeralter > 50y	1,121	,796-1,578	,514
HSCT 01/07-11/10	,797	,560-1,134	,207
Spender-CMV positiv	1,438	1,052-1,966	,023
Konditionierung mit TBI	1,186	,831-1,692	,348
CyA/MMF als prim. IS	1,367	,859-2,174	,187
IVIG-Gabe	,860	,620-1,193	,366
Mismatch-Spender	1,670	,963-2,895	,068
nicht CR1 vor HSCT	1,452	,943-2,237	,090

Tab. 3.9: Multivariate Analyse mit IVIG (Gesamtkollektiv)

Die Therapie mit IVIG ist in der multivariaten Analyse ein das Gesamt- bzw. progressionsfreie Überleben nicht signifikant beeinflussender Faktor. Dies zeigt sich auch in der AML/MDS-Gruppe.

3.7.1.2 Multivariate Analyse zum OS/PFS der AML/MDS-Gruppe (n = 235)

	HR	Range	P (95%)
OS			
Spender weiblich	1,729	1,171-2,552	,006
Empfängeralter > 50y	1,383	,896-2,135	,144
HSCT 01/07–11/10	,674	,434-1,046	,078
Spender-CMV positiv	1,203	,817-1,773	,349
Konditionierung mit TBI	,945	,601-1,487	,807
CyA/MMF als prim. IS	1,182	,605-2,311	,625
IVIG-Gabe	1,371	,917-2,052	,125
Mismatch-Spender	2,320	1,257-4,282	,007
nicht CR1 vor HSCT	1,925	1,139-3,255	,015
PFS			
Spender weiblich	1,286	,908-1,820	,157
Empfängeralter > 50y	1,056	,714-1,562	,786
HSCT 01/07-11/10	,927	,623-1,378	,708
Spender-CMV positiv	1,205	,851-1,708	,293
Konditionierung mit TBI	,970	,643-1,464	,885
CyA/MMF als prim. IS	1,081	,620-1,885	,782
IVIG-Gabe	,992	,690-1,426	,965
Mismatch-Spender	1,846	1,021-3,337	,043
nicht CR1 vor HSCT	1,630	1,044-2,544	,032

Tab. 3.10: Multivariate Analyse mit IVIG (AML/MDS-Gruppe)

3.8 Ansprechen der akuten GvHD auf die Immunglobulingabe

Wenig überraschend führte die unselektive Betrachtung der Gabe von Immunglobulinen in der multivariaten Analyse nicht zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamt- bzw. progressionsfreien Überlebens. Nachfolgend wenden wir uns dem Kernthema der Arbeit, dem Ansprechen einer akuten GvHD auf die Therapie mit Immunglobulinen, zu. Ziel war hierbei die prinzipielle Wirksamkeit, also das Ansprechen einer akuten GvHD zu prüfen und soweit möglich begünstigende oder behindernde Faktoren zu definieren. Letztlich sollten die Analysen einen Eindruck von der klinischen Wirksamkeit, Effizienz und möglichen adversen Effekten eines Therapieversuchs liefern, um die Sinnhaftigkeit einer für den breiten klinischen Einsatz zu fordernden, prospektiven, randomisierten und vor allem verblindeten Analyse abschätzen zu können.

Somit erweiterten wir in einem nächsten Schritt die Analyse um den zu untersuchenden Faktor: das Ansprechen der akuten GvHD auf die Therapie mit Immunglobulinen. Hierbei wurden die Kriterien an einen erfolgten Therapieversuch mit IVIG wie vorab und das Ansprechen wie folgt definiert:

1. Nur IVIG: Die Patienten wurden nach erfolgter IVIG-Therapie keiner weiteren Therapie der akuten GvHD zugeführt. Es zeigte sich also ein dauerhaftes Ansprechen auf die alleinige IVIG-Therapie
2. IVIG und SDH: Diese Patienten wurden nach erfolgter IVIG-Therapie einer Standard-GvHD-Therapie mit Steroiden/Kortison zugeführt (Cross-over). Sie zeigten somit kein oder kein ausreichendes bzw. dauerhaftes Ansprechen auf die alleinige IVIG Therapie.

Als dritte Gruppe fungierte erneut die Gruppe ohne primäre IVIG Therapie (s.o.).

Aufgrund der o.g. Diversität der Gesamtkohorte wurde erneut die AML-Kontrollgruppe separat untersucht. In dieser Gruppe wurden zudem Patienten in die Analyse einbezogen, die keine Anzeichen einer aGvHD zeigten oder keine therapiebedürftige GvHD (Grad I°) aufwiesen. Daraufhin untersuchten wir zunächst das Ansprechen auf die primäre GvHD als Einflussfaktor auf das progressionsfreie bzw. Gesamtüberleben.

In der anschließenden Kaplan-Darstellung ist das Gesamt- bzw. progressionsfreie Überleben für AML/MDS-Patienten bei Steroid (als „Salvagetherapie“ oder primär) und IVIG-Gabe dargestellt. In beiden Darstellungen zeigte sich in univariater Darstellung keine Signifikanz für die Primärtherapie mit IVIG.

Da der Therapieversuch mit IVIG eine verzögerte Applikation der Standardtherapie mit Steroiden/Kortison bedingt, ist insbesondere der Vergleich der Gruppen zwei und drei – also Standardprimärtherapie mit Steroiden und Patienten, die bei fehlendem/ unzureichenden Ansprechen auf IVIG sekundär Kortison erhielten („cross-over“) – interessant. Hier zeigte sich kein Unterschied, allerdings mit einem überraschenden, wenn auch nur geringen Trend zu einem besseren initialen Outcome der Patienten mit Doppeltherapie. Dies ist umso erstaunlicher, als die Gruppe der IVIG-Versager einer negativen Patientenselektion im Sinne therapieresistenterer, aggressiverer GvHDs unterliegen sollte. Die Ergebnisse waren für die Gesamtkohorte vergleichbar (nicht gezeigt). Auch in der multivariaten Analyse bestätigte sich dieser Trend zum Gesamtergebnis (OS/ PFS) nach IVIG-Gabe im Vergleich zur Steroidtherapie. Zusammenfassend kann die Immunglobulingabe somit alleine keine Verbesserung des OS bzw. PFS erreichen. Ein Therapieversuch hat aber, trotz Verzögerung der etablierten Kortisontherapie, keinen schädlichen, allerdings auch keinen signifikant positiven Einfluss auf das Gesamtergebnis.

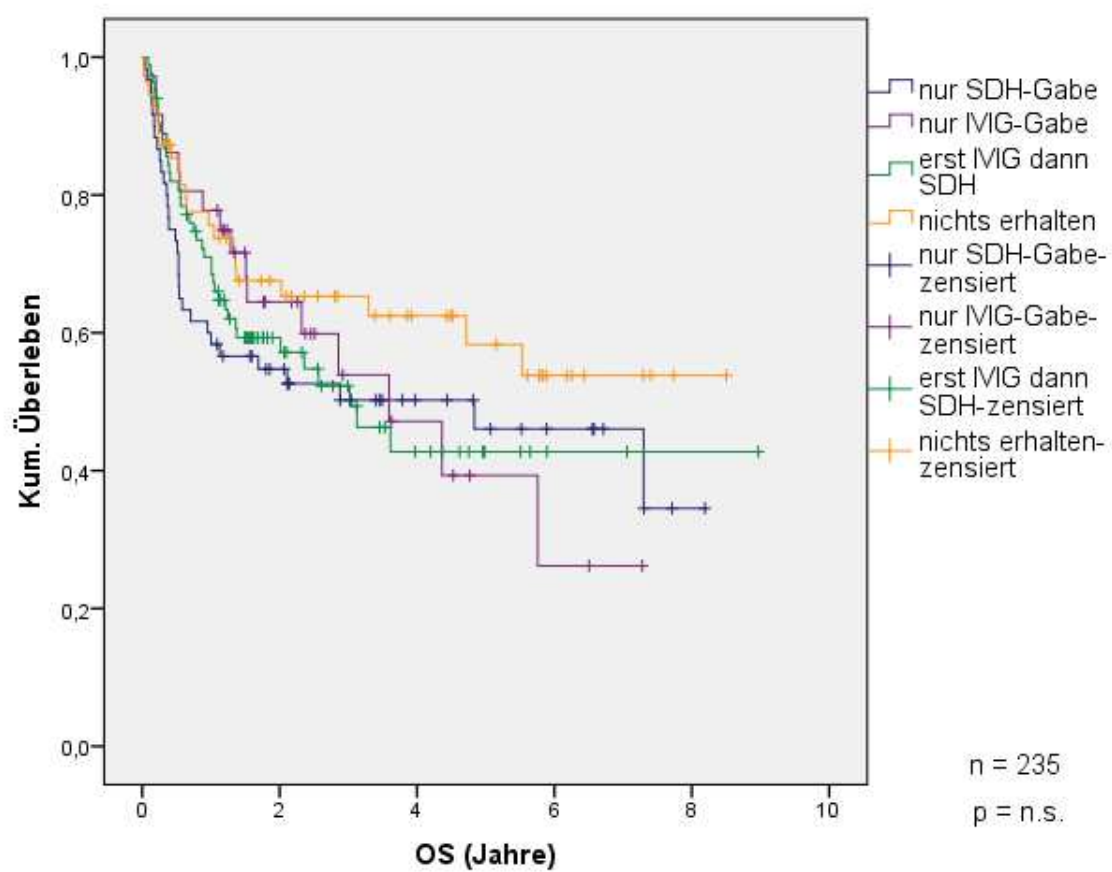


Abb. 3.7: OS bei Steroid/IVIG-Gabe (AML/MDS-Gruppe)

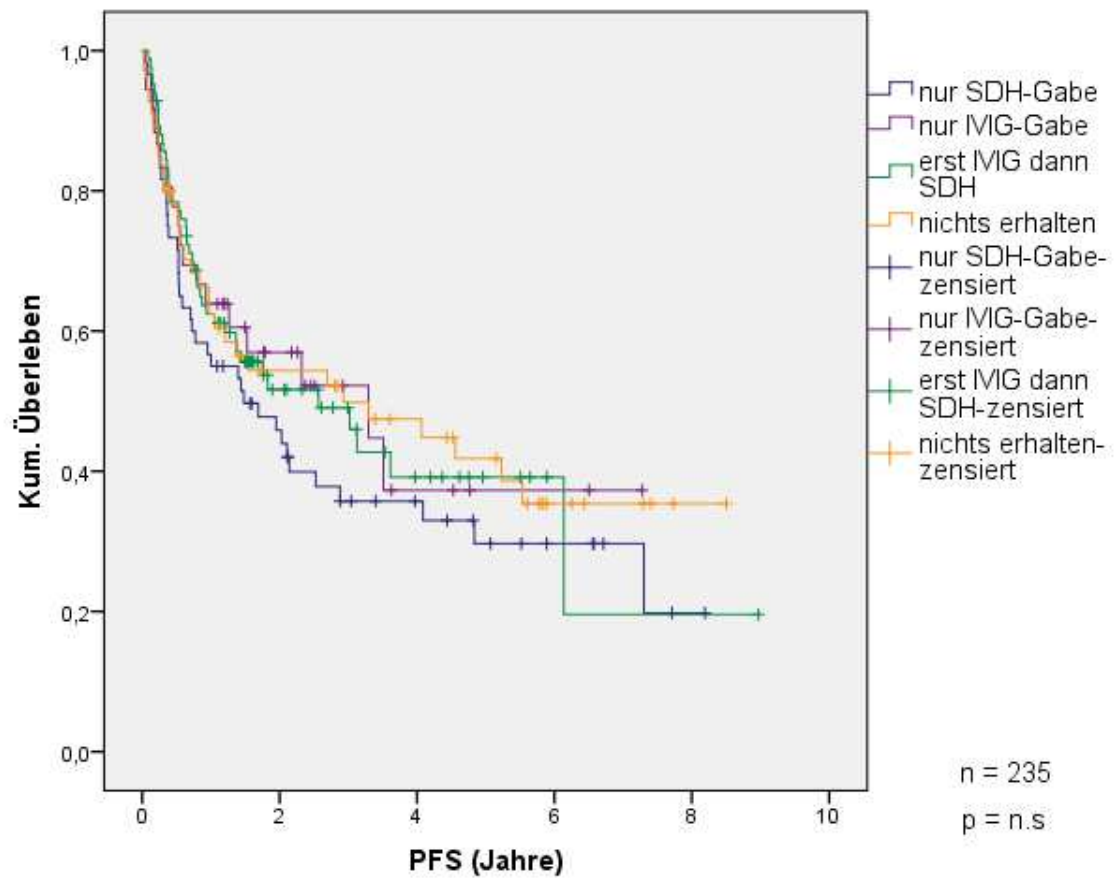


Abb. 3.8: PFS bei Steroid/IVIG-Gabe (AML/MDS-Gruppe)

	HR	Range	P (95%)
OS			
Empfängeralter > 50y	1,206	,836-1,742	,317
Empfänger-CMV positiv	1,278	,902-1,809	,167
Konditionierung mit TBI	1,145	,781-1,680	,488
CyA/MMF als prim. IS	1,635	,984-2,717	,058
Mismatch-Spender	,854	,597-1,222	,288
Kortison/Steroid-Gabe			,124
IVIG-Gabe	,736	,423-1,281	,279
IVIG+Kortison/Steroid-Gabe	,800	,534-1,199	,280
keine Medikation	,527	,309-,897	,018
AML in CR1			,061
	1,838	1,108-3,047	,018
andere Erkrankungen	1,501	,834-2,701	,175
PFS			
Empfängeralter > 50y	1,042	,739-1,468	,815
Empfänger-CMV positiv	1,189	,864-1,635	,288
Konditionierung mit TBI	1,178	,822-1,688	,372
CyA/MMF als prim. IS	1,408	,892-2,224	,142
Mismatch-Spender	,913	,654-1,274	,592
Kortison/Steroid-Gabe			,168
IVIG-Gabe	,651	,384-1,105	,112
IVIG+Kortison/Steroid-Gabe	,719	,494-1,046	,085
keine Medikation	,664	,420-1,050	,080
AML in CR1			,088
AML ohne CR1	1,508	,979-2,323	,062
andere Erkrankungen	1,004	,595-1,693	,989

Tab. 3.11: Multivariate Analyse der 4 Gruppen (Gesamtkollektiv)

3.9 Liegezeiten in Abhängigkeit des Ansprechens auf Immunglobuline

Neben den primären Endpunkten wie Gesamtüberleben oder progressionsfreiem Überleben, welche deutlich mit der zugrunde liegenden Erkrankung bzw. dem Risikoprofil des Patienten zusammenhängen, untersuchten wir die primäre Liegedauer des Patienten als Surrogat für die Behandlungskomplikationen. Gewertet wurde hier der Zeitraum bis zu einer erfolgreichen Entlassung des Patienten (nach Primärtherapie der GvHD), eine Wiederaufnahme innerhalb der ersten 100 Tage wurde hierbei nicht als Entlassung gewertet. Das Ansprechen auf IVIG ermöglicht somit die Identifikation und deutlich frühere Entlassung einer relevanten Patientengruppe, die unter der Standardtherapie mit Steroiden einen deutlich längeren stationären Aufenthalt mit assoziierten Kosten und Risiken benötigt hätte. Patienten nach initialer IVIG-Therapie blieben hochsignifikant

kürzer stationär als die Vergleichsgruppen. So waren es nach erfolgter GvHD-Therapie mit IVIG noch durchschnittlich 17 weitere Tage. Nach primärer bzw. sekundärer („cross-over“) Steroidbehandlung verließen die Patienten das Klinikum nach durchschnittlich 30 Tagen respektive 32 Tagen.

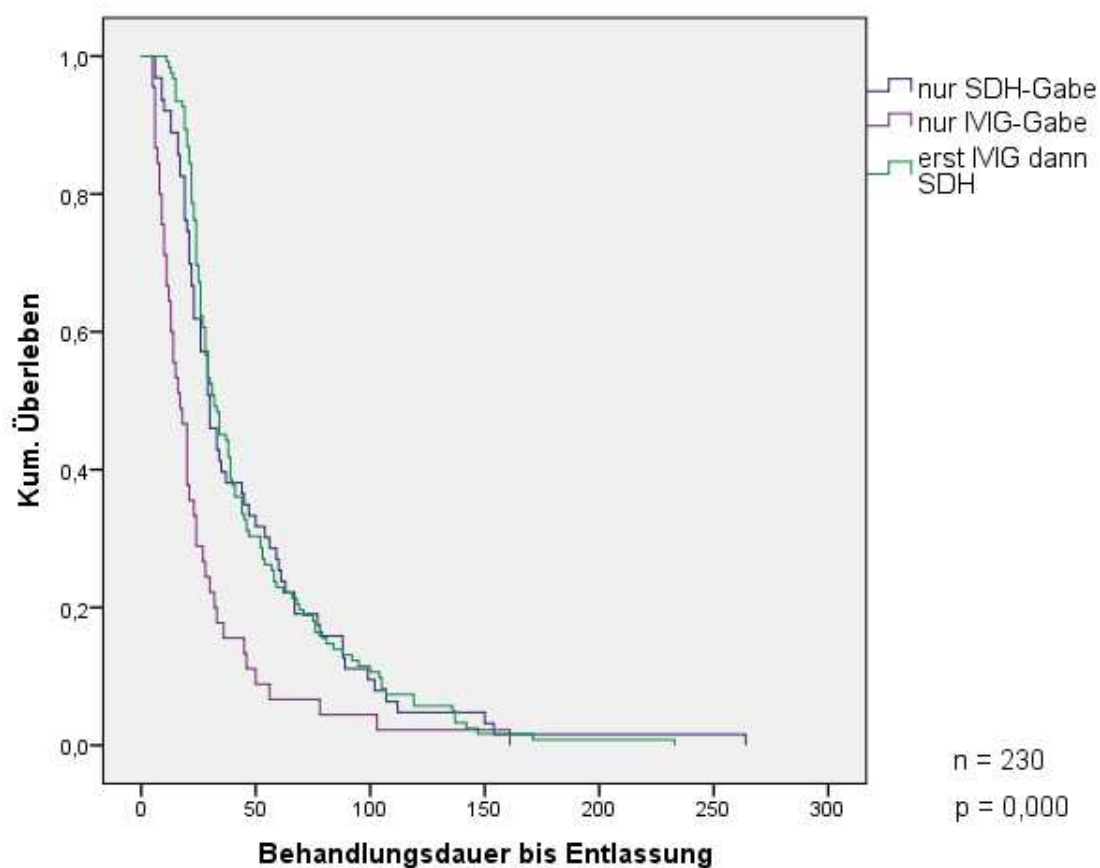


Abb. 3.9: Behandlungsdauer bis zur Entlassung (Gesamtkollektiv)

Bestätigt wurde dies in der Subgruppe der AML/MDS-Patienten. Hier zeigte sich bei initialer IVIG-Therapie ein durchschnittlicher Aufenthalt von weiteren 17 Tagen nach Start der GvHD-Therapie. Bei Patienten, welche die Standardtherapie mit Steroiden entweder primär oder sekundär erhielten, erhöhte sich dieser Zeitraum auf durchschnittlich 26 Tagen respektive 29 Tage.

Der Therapieversuch mit IVIG ermöglicht somit eine hochsignifikant frühere Entlassung des Patienten ohne schädlichen Einfluss auf das Gesamtergebn.

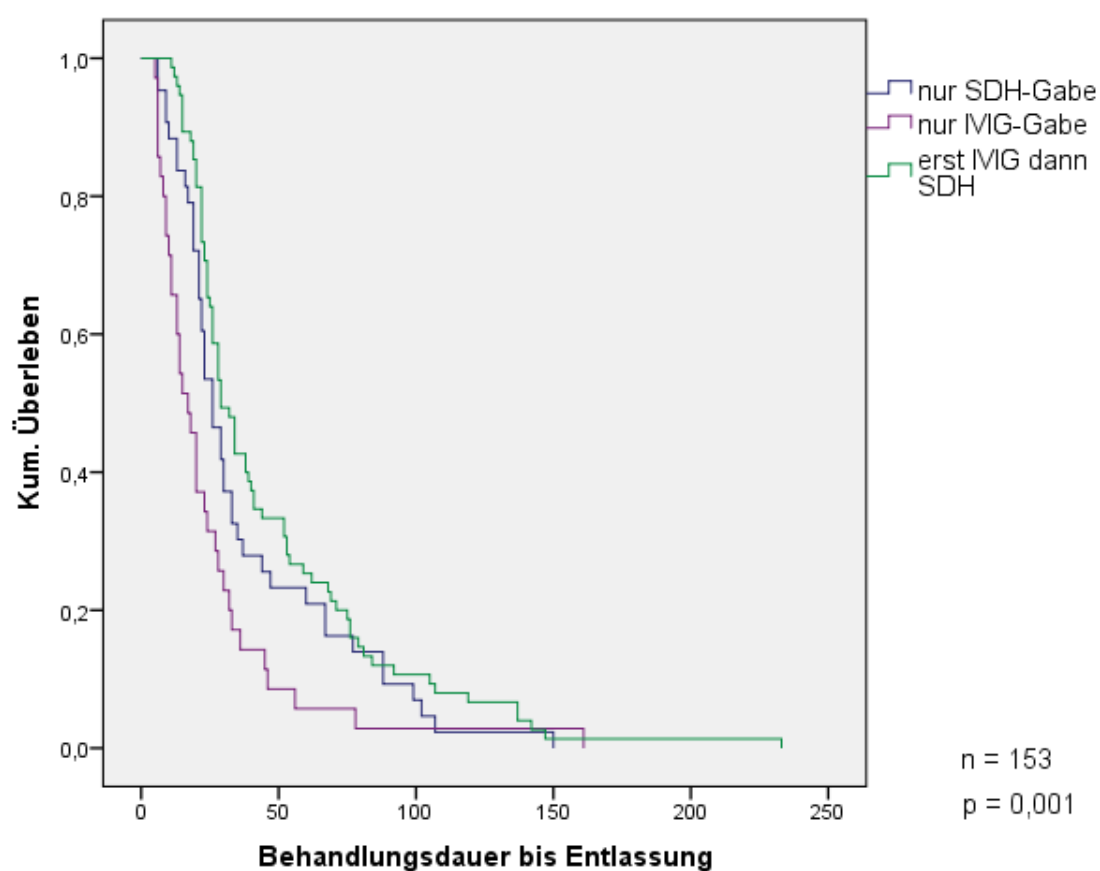


Abb. 3.10: Behandlungsdauer bis zur Entlassung (AML/MDS-Gruppe)

3.10 Das Ansprechverhalten auf IVIG

3.10.1 Ansprechen der aGvHD auf die primäre IVIG-Gabe

Bei einer nach Entscheidung des behandelnden Arztes therapiebedürftigen aGvHD, wurden Patienten primär mit Steroiden oder intravenösen Immunglobulinen (IVIG) behandelt. Das Ansprechen auf die IVIG-Gabe war unterschiedlich. Von 183 Patienten, die als Therapie IVIG erhalten hatten, konnte bei 46 Patienten (25,1 %) eine komplette, dauerhafte Remission der Beschwerden erreicht werden. Um die Gruppe der Therapieversager auf IVIG weiter zu differenzieren und Einblicke in die Wirksamkeit der Therapie zu erhalten, untersuchten wir das Ansprechen auf IVIG im Detail. Hierzu definierten wir neben den bekannten Gruppen der dauerhaften IVIG-Ansprecher und der Vergleichsgruppe der primär mit Steroiden behandelten Patienten verschiedene Gruppen innerhalb der IVIG-Versager (n=113).

Im folgenden Balkendiagramm wurde das Ansprechen der therapiebedürftigen aGvHD auf die primäre IVIG-Gabe im zeitlichen Zusammenhang mit der Steroidgabe für das gesamte Patientenkollektiv untersucht. Die Tage wurden folgendermaßen definiert und interpretiert:

- Tag 0: bereits am Tag der IVIG-Gabe – kein Abwarten der Effekte
- Tag 1: zweiter Tag der IVIG-Gabe – kein Abwarten der Effekte der 2-ten Dosis
- Tag 2ff: dritter Tag der GvHD – volle IVIG Dosis erhalten, (kurzfristiger) Effekt
- Tag > 7: mindestens 8. Tag nach IVIG-Gabe – offenkundig initiales Ansprechen, aber „Rezidiv“ der akuten GvHD

Somit lassen sich folgende Subgruppen definieren:

- 1) Patienten mit Ansprechen auf Immunglobuline:
 - a) dauerhaftes Ansprechen: komplette GvHD-Remission nach alleiniger IVIG-Gabe und somit Verzicht auf jede weitere GvHD-Therapie (vgl. oben)
 - b) primäres Ansprechen: temporäre GvHD-Remission mit initialer Remission nach alleiniger IVIG-Gabe wie in a), aber Wiederaufflammen der akuten GvHD nach > 7 Tagen

2) Patienten ohne Ansprechen auf IVIG:

Patienten erhielten die volle Dosis IVIG, eine zügige Eskalation um Steroide war notwendig. Diese Patienten erhielten somit am Tag nach der zweiten IVIG-Gabe, aber bereits vor dem siebten Tag der GvHD Steroide.

3) Patienten mit unklarem Ansprechen:

Eine Bewertung der frühen Steroidgabe vor Beendigung der IVIG-Therapie (Frühabbrecher) ist problematisch da:

- a) eine Bewertung des Therapieerfolges nicht abgewartet wurde, wir also potentielle Remissionen in der Bewertung verlieren, oder
- b) die GvHD u.U. einen aggressiven Verlauf nahm der eine Steroidgabe erforderlich machte, wir also einen Patientenbias haben.

Im Folgenden wird das Ansprechen auf die Immunglobulingaben daher differenziert angegeben. Als primäres Auswertergebnis im Balkendiagramm wird das Ansprechen in der Gesamtkohorte dargestellt (intention-to-treat), die Ergebnisse unter Auslassung der Subgruppe 3, also der Patienten, deren Therapieerfolg letztlich nicht abgewartet wurde, (Steroidgabe an Tag 0 bzw.1) sind separat im Text angeführt.

3.10.1.1 Ansprechen der aGvHD auf die primäre IVIG-Gabe (Gesamtkollektiv)

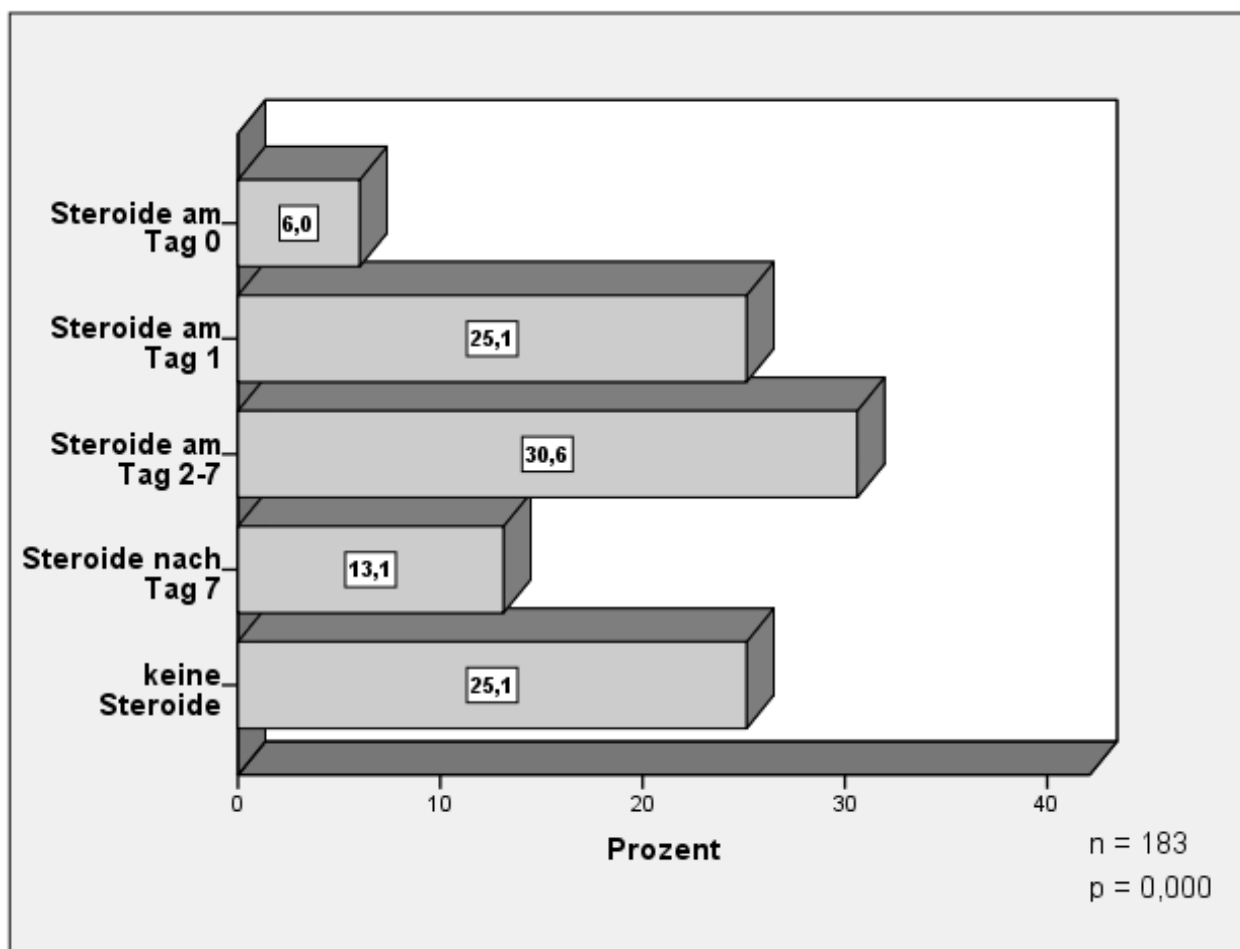


Abb. 3.11: Ansprechen auf die primäre IVIG-Gabe bei therapiebedürftiger aGvHD (Gesamtkollektiv)

Ein primäres Ansprechen wurde in 38,2 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 25,1 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 55,9 % bzw. 36,4 %).

3.10.1.2 Ansprechen der aGvHD auf die primäre IVIG-Gabe (AML/MDS-Gruppe)

Ein primäres Ansprechen wurde in 38,3 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 30 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 55,6 % bzw. 43,5 %).

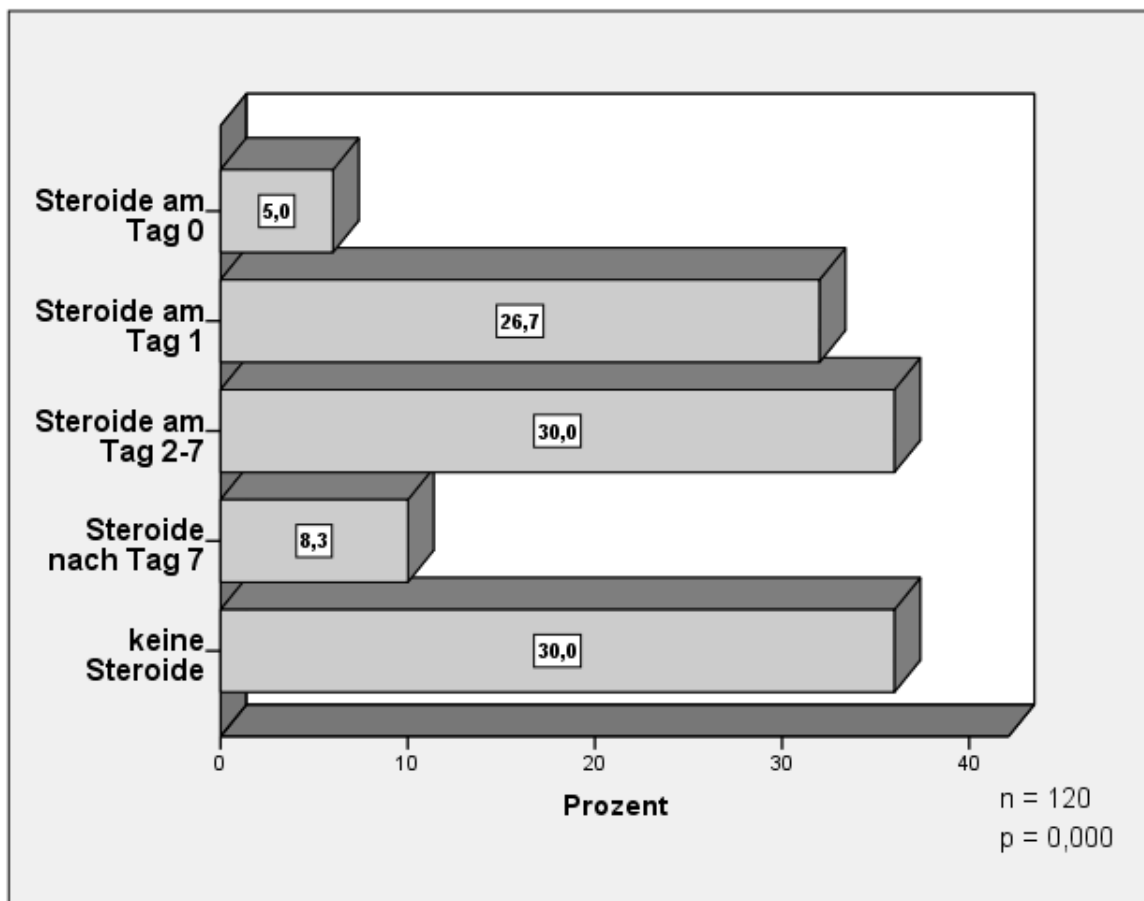


Abb. 3.12: Ansprechen auf die primäre IVIG-Gabe bei therapiebedürftiger aGvHD (AML/MDS-Gruppe)

Desweiteren untersuchten wir den Einfluss des Ansprechens auf den weiteren Verlauf der GvHD. Dieser erwies sich bei einer erfolgreichen Therapie mit IVIG als signifikant positiv („dauerhafte Ansprecher“). Hingegen zeigte sich kein signifikanter Unterschied, allenfalls ein positiver Trend in Bezug auf die maximale Schwere der aGvHD, den notwendigen Einsatz weiterer Immunsuppressiva (nach Steroiden) und die Häufigkeit der chronischen GvHD nach einem gescheiterten Therapieversuch mit IVIG. Dieser Trend ist sowohl bei Patienten mit primärer Steroidgabe, als auch bei Patienten mit initialer IVIG-Gabe oder bei Patienten, welche aufgrund einer Therapieverzögerung eine Kombination aus IVIG und Steroiden erhalten haben, zu erkennen.

	keine aGvHD	aGvDH Grad I	aGvHD Grad II	aGvHD Grad III	aGvHD Grad IV	gesamt
nur IVIG	0 (0%)	0 (0%)	46 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	46
SDH nach D7	0 (0%)	0 (0%)	5 (20,8%)	15 (62,5%)	4 (16,7%)	24
SDH nach D2-7	0 (0%)	0 (0%)	15 (26,8%)	35 (62,5%)	6 (10,7%)	56
SDH nach D1	0 (0%)	0 (0%)	8 (17,4%)	30 (65,2%)	8 (17,4%)	46
SDH nach D0	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11
SDH alleine	0 (0%)	0 (0%)	22 (25,9%)	50 (58,8%)	13 (15,3%)	85
gesamt	29 (9%)	26 (8%)	96 (29,7%)	138 (42,7%)	34 (10,5%)	323

Tab. 3.12: IVIG- und Steroid-Gabe bei aGvHD

	keine R-IS	1 R-IS	2 R-IS	3 R-IS	4 R-IS	5 R-IS	gesamt
nur IVIG	46 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	46
SDH nach D7	14 (58,3%)	2 (8,3%)	4 (16,7%)	2 (8,3%)	1 (4,2%)	1 (4,2%)	24
SDH nach D2-7	33 (58,9%)	12 (21,4%)	4 (7,1%)	2 (3,6%)	2 (3,6%)	3 (5,4%)	56
SDH nach D1	23 (50%)	12 (26,1%)	3 (6,5%)	3 (6,5%)	4 (8,7%)	1 (2,2%)	46
SDH nach D0	6 (54,5%)	2 (18,2%)	0 (0%)	3 (27,3%)	0 (0%)	0 (0%)	11
SDH alleine	45 (52,9%)	11 (12,9%)	11 (12,9%)	6 (7,1%)	9 (10,6%)	3 (3,5%)	85
keine Medikation	55 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	55
gesamt	222 (68,7%)	39 (12,1%)	22 (6,8%)	16 (4,9%)	16 (5%)	8 (2,5%)	323

Tab. 3.13: IVIG- und Steroid-Gabe und Reserve-Immunsuppressiva (R-IS)

	keine chronische GvHD	chronische GvHD
nur IVIG	46 (100%)	0 (0%)
SDH nach D7	17 (70,8%)	7 (29,2%)
SDH nach D2-7	32 (55,1%)	24 (44,9%)
SDH nach D1	31 (67,4%)	15 (32,6%)
SDH nach D0	6 (54,5%)	5 (45,5%)
SDH alleine	48 (56,5%)	37 (43,5%)
keine Medikation	46 (83,6%)	9 (16,4%)
gesamt	226 (70%)	97 (30%)

Tab. 3.14: IVIG- und Steroid-Gabe bei cGvHD

3.11 Das Ansprechen beeinflussende Faktoren – eine multivariate Regression

Zur Definition der das Ansprechen begünstigenden Faktoren führten wir eine multivariate Regression gegen bekannte Risikofaktoren für das Auftreten einer GvHD auf Grundlage der vorliegenden Literatur bzw. der Ergebnisse der univariaten Analyse durch. In die Auswertung gingen zunächst alle Patienten, die IVIG für eine GvHD erhielten, ein (n= 183).

	relatives Ansprechen	Sig.
Immunsuppression mit CyA/MMF	1,089	,856
IgG-Konzentration nach HSCT < 10g/l vs.		,003
- IgG-Konzentration nach HSCT >10g/l	3,745	,001
- keine Messung nach Transplantation	1,085	,926
GvHD nach Leukozyten-Take	4,066	,001
CMV-Status-Empfänger positiv	,670	,296
HLA-differenten Spender (Mismatch)	1,084	,850
AML in CR1 vs.		,485
- AML nicht in CR1	,879	,776
- andere Erkrankungen	,534	,245

Tab. 3.15: Regression alle Patienten (n = 183)

Das Ergebnis zeigt, dass weder die Wahl der GvHD-Prophylaxe, des CMV-Status des Patienten, des Spenders noch der Remissionstatus einen signifikanten Einfluss auf das Ansprechen hatten. Es zeigten sich zwei unabhängige Faktoren, die ein signifikantes und deutlich besseres Ansprechen der akuten GvHD auf die initiale IVIG-Gabe versprechen:

1. Das Erreichen einer hohen IgG-Konzentration im Serum > 10g/l (HR 3,75, p = 0,001) nach Therapie und
2. Das Auftreten der akuten GvHD nach erfolgtem Leukozyten-Take (HR 4,01, p = 0,001)

Diese Faktoren konnten in der folgenden Subgruppenanalyse mit 120 AML-Patienten, welche IVIG erhielten, verifiziert werden.

	relatives Ansprechen	Sig.
Immunsuppression mit CyA/MMF	1,408	,567
IgG-Konzentration nach HSCT < 10g/l vs.		,030
- IgG-Konzentration nach HSCT >10g/l	3,301	,010
- keine Messung nach Transplantation	2,960	,287
GvHD nach Leukozyten-Take	2,781	,030
CMV-Status-Empfänger positiv	,782	,572
HLA-differenter Spender (Mismatch)	,836	,712
AML nicht in CR1	,815	,650

Tab. 3.16: Regression AML-Patienten (n = 120)

Erneut zeigt sich in der homogenen AML-Gruppe ein signifikantes Ergebnis für die zwei relevanten Subgruppen: die IgG-Konzentration im Serum > 10g/l nach Transplantation (p = 0,010) und die GvHD-Therapie nach erfolgtem Leukozyten-Take (p = 0,030).

Nachfolgend werden wir auf diese beiden klinisch relevanten Subgruppen eingehen.

3.11.1 Ansprechen auf IVIG in Abhängigkeit von der IgG-Konzentration im Serum nach Transplantation (Gesamtkollektiv vs. AML/MDS-Gruppe)

Neben dem klinischen Ansprechen stellt die IgG-Konzentration nach erfolgter IVIG-Gabe das messbare biologische Korrelat der Dosis-Wirkungskurve dar. Bei einem kausalen Zusammenhang sollte somit eine höhere IgG-Konzentration mit einem besseren klinischen Ansprechen assoziiert sein. Die Messung der IgG-Konzentration erfolgte standardgemäß (innerhalb 30 Tage) vor der Transplantation und häufig nach der Immunglobulingabe. Da nach erfolgter Transplantation die B-Zell-Rekonstitution erst jenseits > 90 Tagen einsetzt, erliegt die körpereigene IgG-Produktion weitgehend (Myelome wurden ausgenommen). Eine höhere IgG-Konzentration ist somit im beobachteten Zeitraum entweder auf eine initial hohe Konzentration oder auf die IVIG-Gabe zurückzuführen. Beide Faktoren konnten wir anhand der vorliegenden Daten unterscheiden. Da sehr niedrige Werte sowohl Ausdruck einer inadäquaten Dosis als auch eines höheren Verbrauchs im Sinne eines schlechteren Patientenverlaufs bzw. fehlender B-Zell-Rekonstitution bzw. Ausdruck des natürlichen Abbaus darstellen könnten, beschränkten wir die Analyse der IgG-Konzentrationen nach Gabe auf Patienten mit vorliegenden Messwerten innerhalb einer Halbwertszeit (20–25Tage) von 21 Tagen nach IVIG-Gabe (n=170).

Die Patienten wurden in zwei Gruppen aufgeteilt. Die erste Gruppe umfasste alle Patienten (n=95) mit einer IgG-Konzentration im Serum unter 10g/l, die zweite Gruppe alle Patienten (n=75) mit einer IgG-Konzentration im Serum über 10g/l.

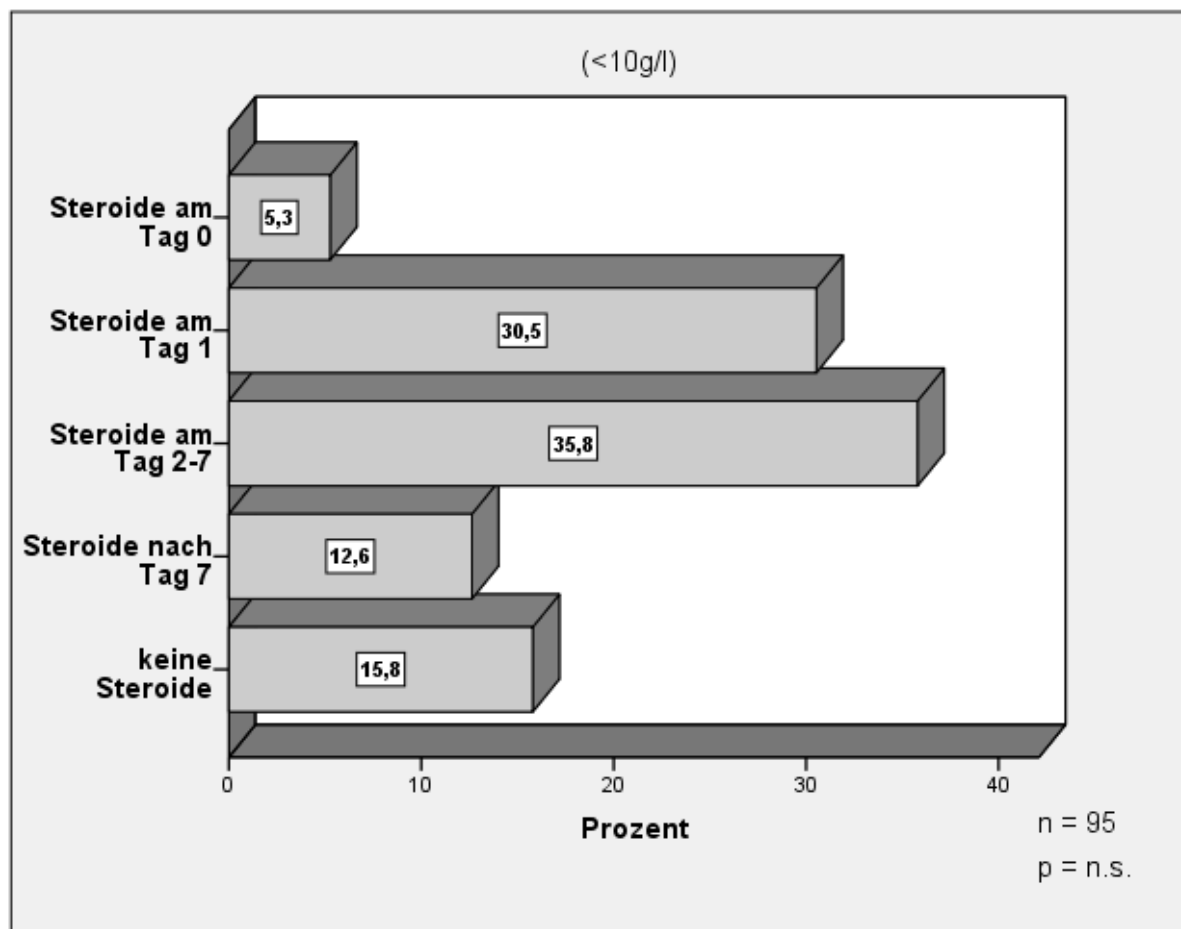


Abb. 3.13: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut $< 10\text{g/l}$ nach IVIG-Gabe beim Gesamtkollektiv

Ein primäres Ansprechen wurde in 28,4 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 15,8 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 44,2 % bzw. 24,6 %).

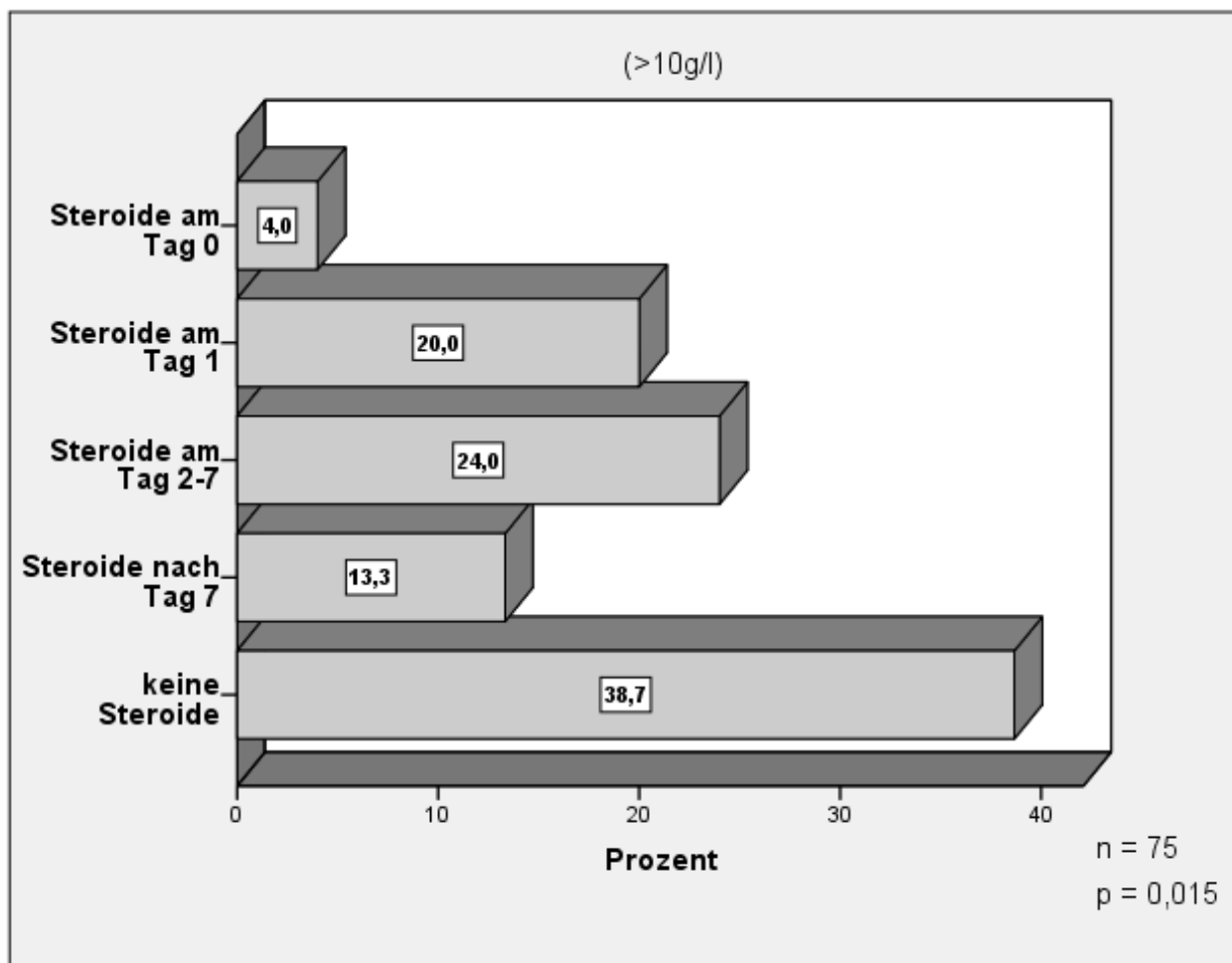


Abb. 3.14: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut > 10g/l nach IVIG-Gabe beim Gesamtkollektiv

Ein primäres Ansprechen wurde in 52 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 38,7 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 68,4 % bzw. 50,9 %).

Bei der Analyse des Ansprechens in der Gruppe der AML/MDS-Patienten zeigt sich ein ähnliches Bild. Hier ist die Höhe der IgG-Konzentration im Serum von einem deutlich langfristigen Erfolg geprägt.

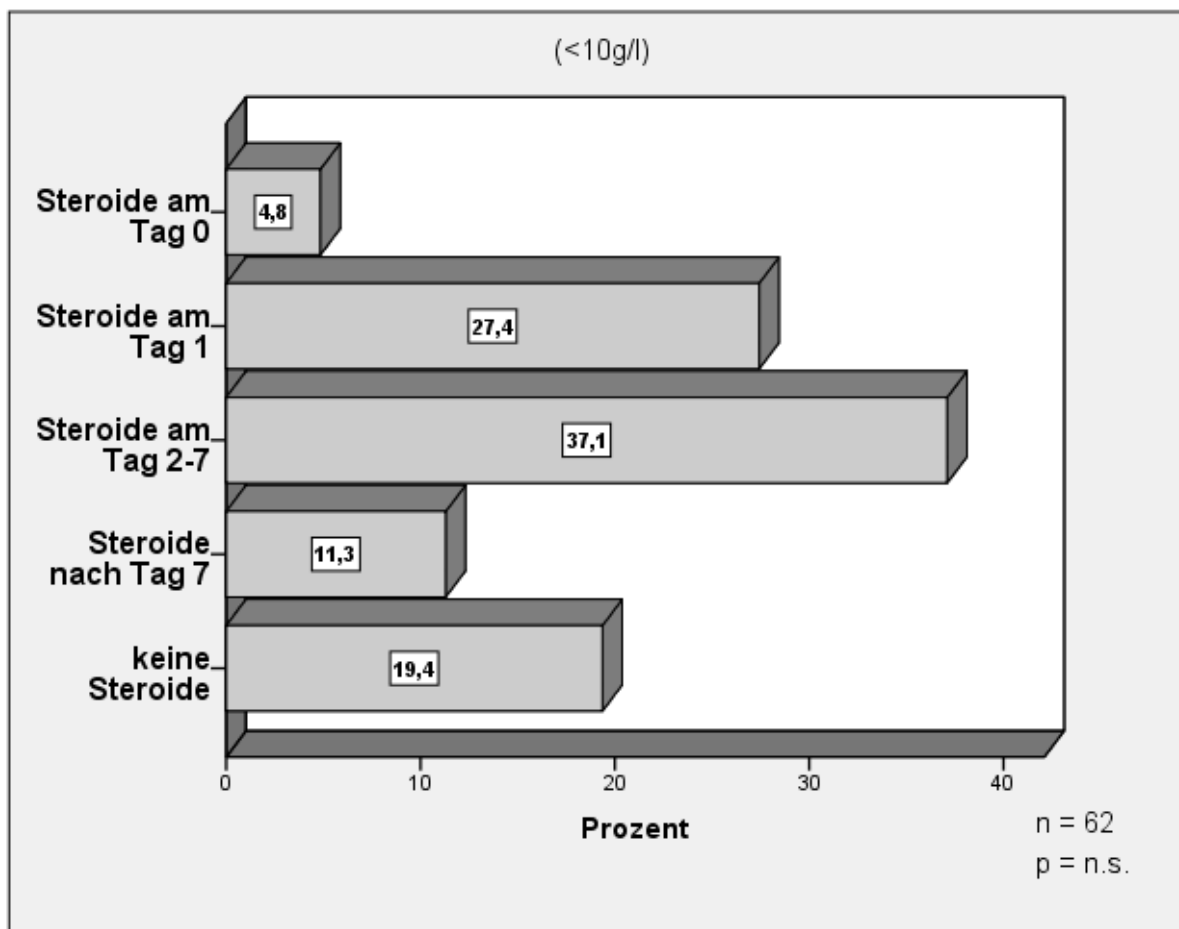


Abb. 3.15: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut < 10g/l nach IVIG-Gabe bei der AML/MDS-Gruppe

Ein primäres Ansprechen wurde in 30,7 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 19,4 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 45,3 % bzw. 28,6 %).

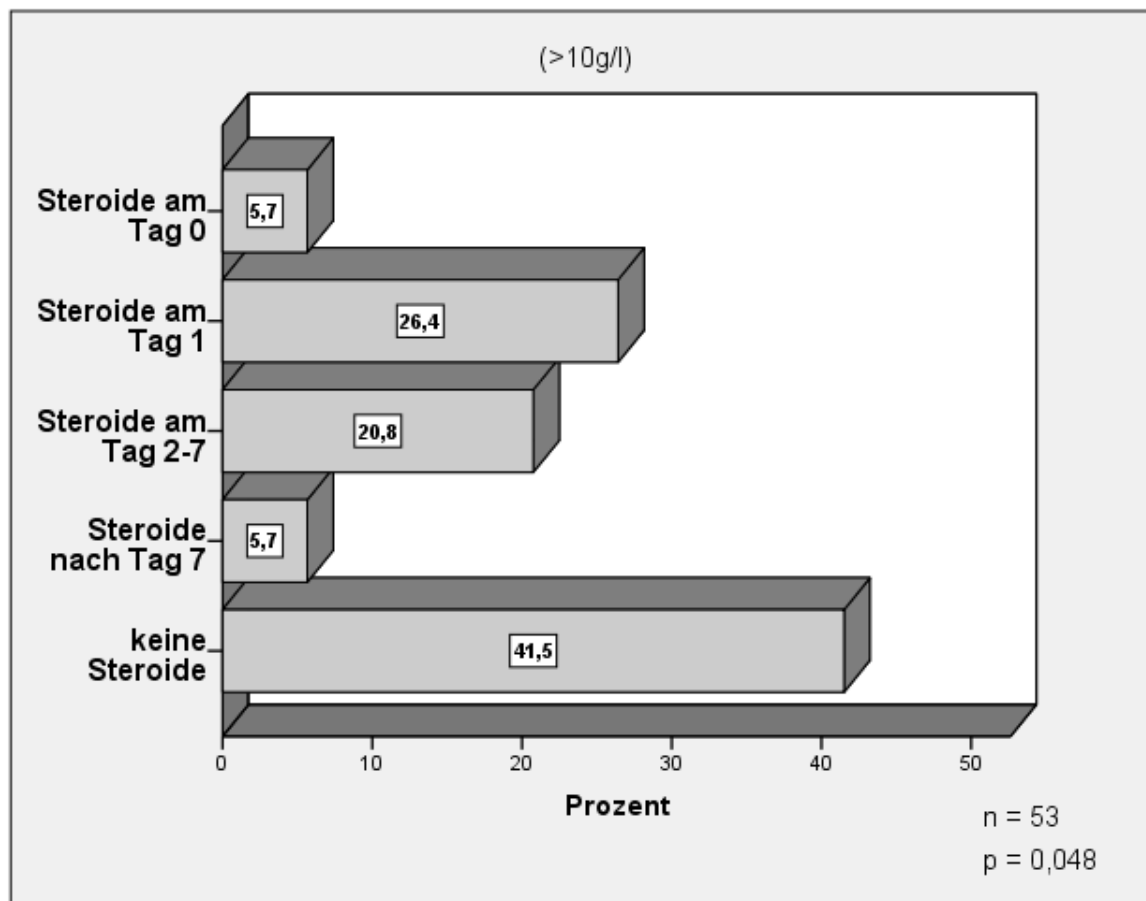


Abb. 3.16: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut > 10g/l nach IVIG-Gabe bei der AML/MDS-Gruppe

Ein primäres Ansprechen wurde in 47,2 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 41,5% der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 69,5 % bzw. 61,1 %).

3.11.2 Ansprechen auf IVIG in Abhängigkeit von der IgG-Konzentration im Serum vor Transplantation (Gesamtkollektiv vs. AML/MDS-Gruppe)

Da die IgG-Konzentration ein Surrogat für andere therapieunabhängige Patienteneigenschaften sein könnte, untersuchten wir die IgG-Konzentration im Serum vor der Transplantation auf ihren Einfluss auf das Ansprechen ($n = 170$). Die erste Gruppe umfasste alle Patienten ($n=89$) mit einer IgG-Konzentration im Serum unter 10g/l , die zweite Gruppe alle Patienten ($n=81$) mit einer IgG-Konzentration im Serum über 10g/l .

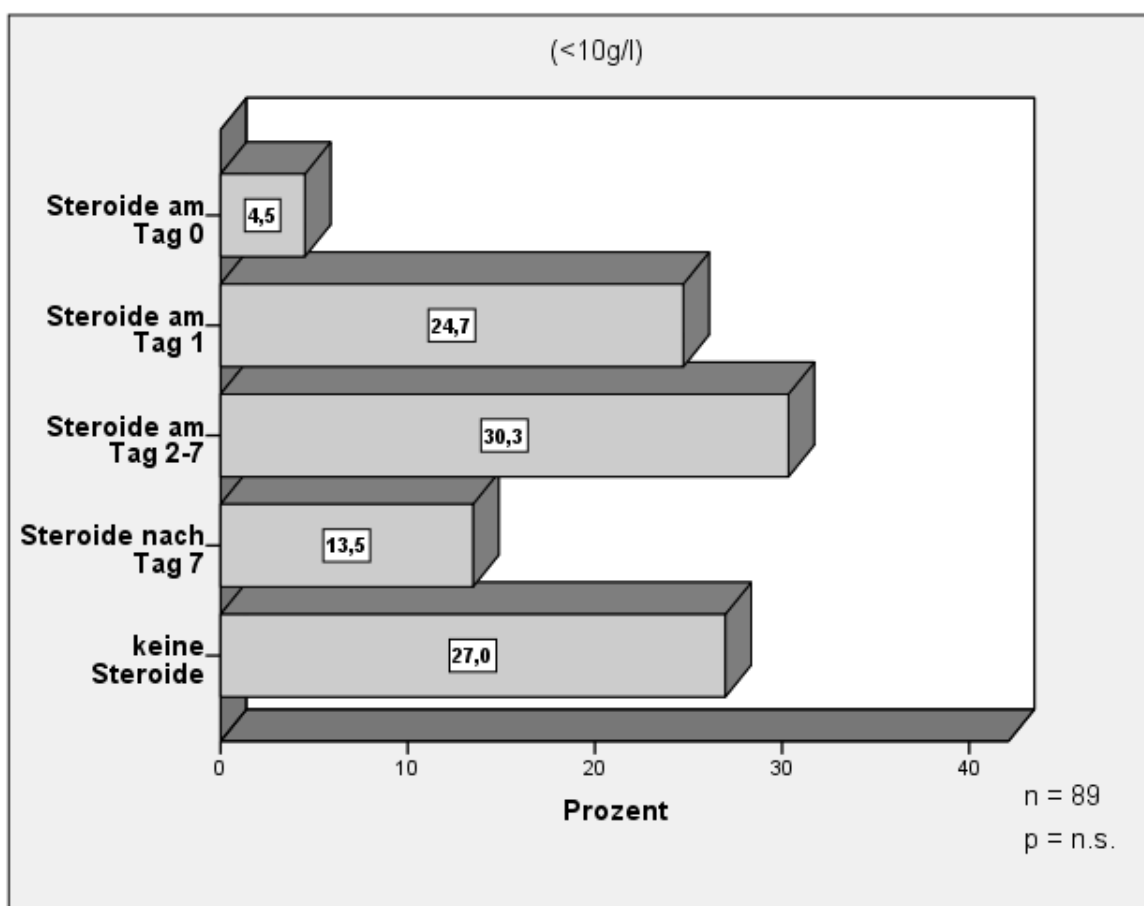


Abb. 3.17: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut $< 10\text{g/l}$ vor Tx beim Gesamtkollektiv

Ein primäres Ansprechen wurde in $40,5\%$, ein dauerhaftes Ansprechen in 27% der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies $57,2\%$ bzw. $38,1\%$).

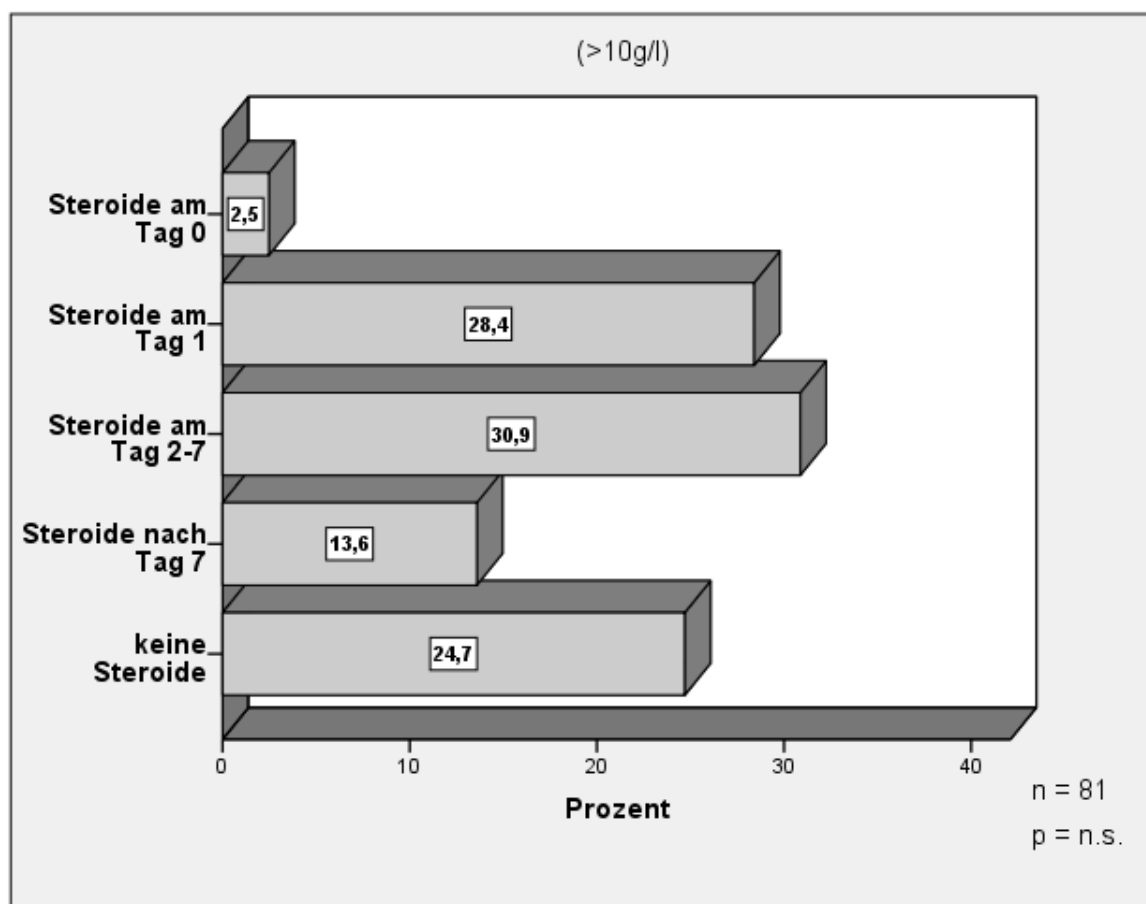


Abb. 3.18: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut > 10g/l vor Tx beim Gesamtkollektiv

Ein primäres Ansprechen wurde in 38,3 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 24,7 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 55,4 % bzw. 35,7 %).

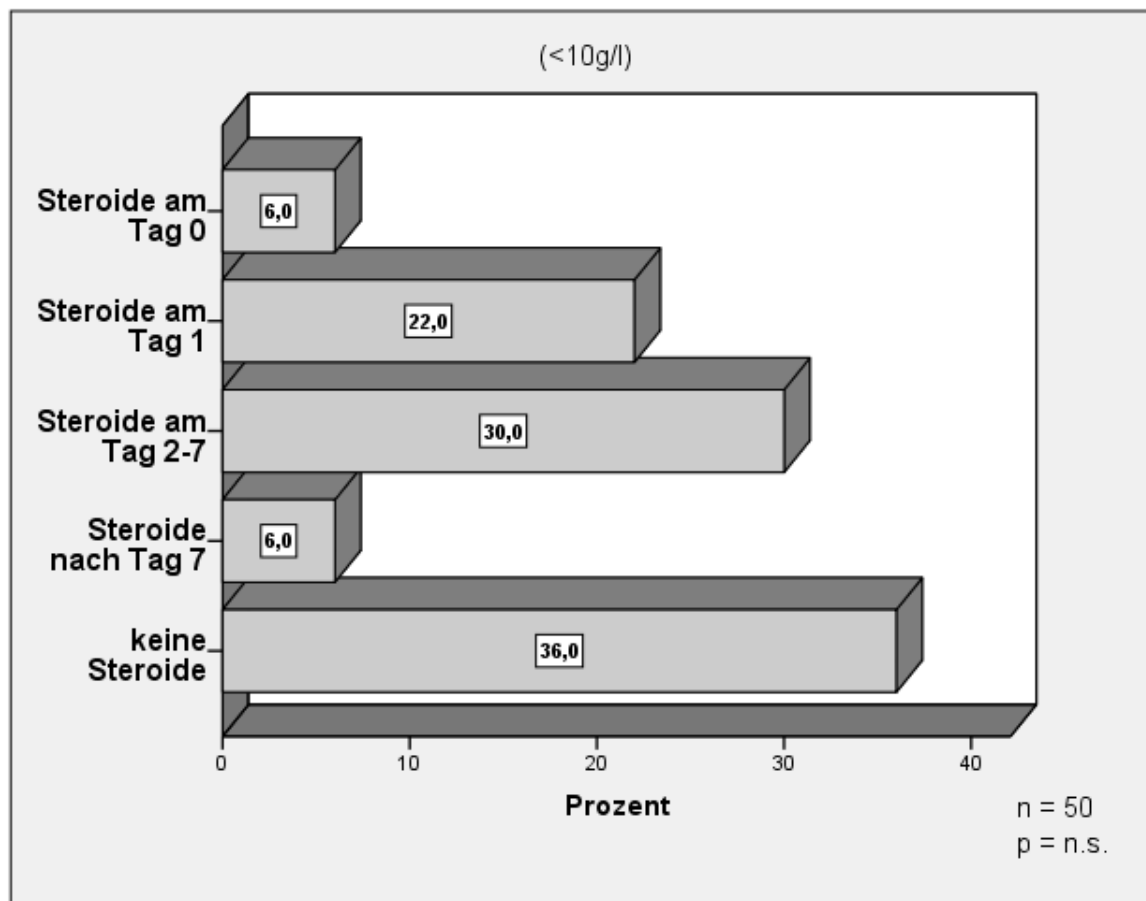


Abb. 3.19: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut $< 10\text{g/l}$ vor Tx bei der AML/MDS-Gruppe

Ein primäres Ansprechen wurde in 42 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 36 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 58,3 bzw. 50 %).

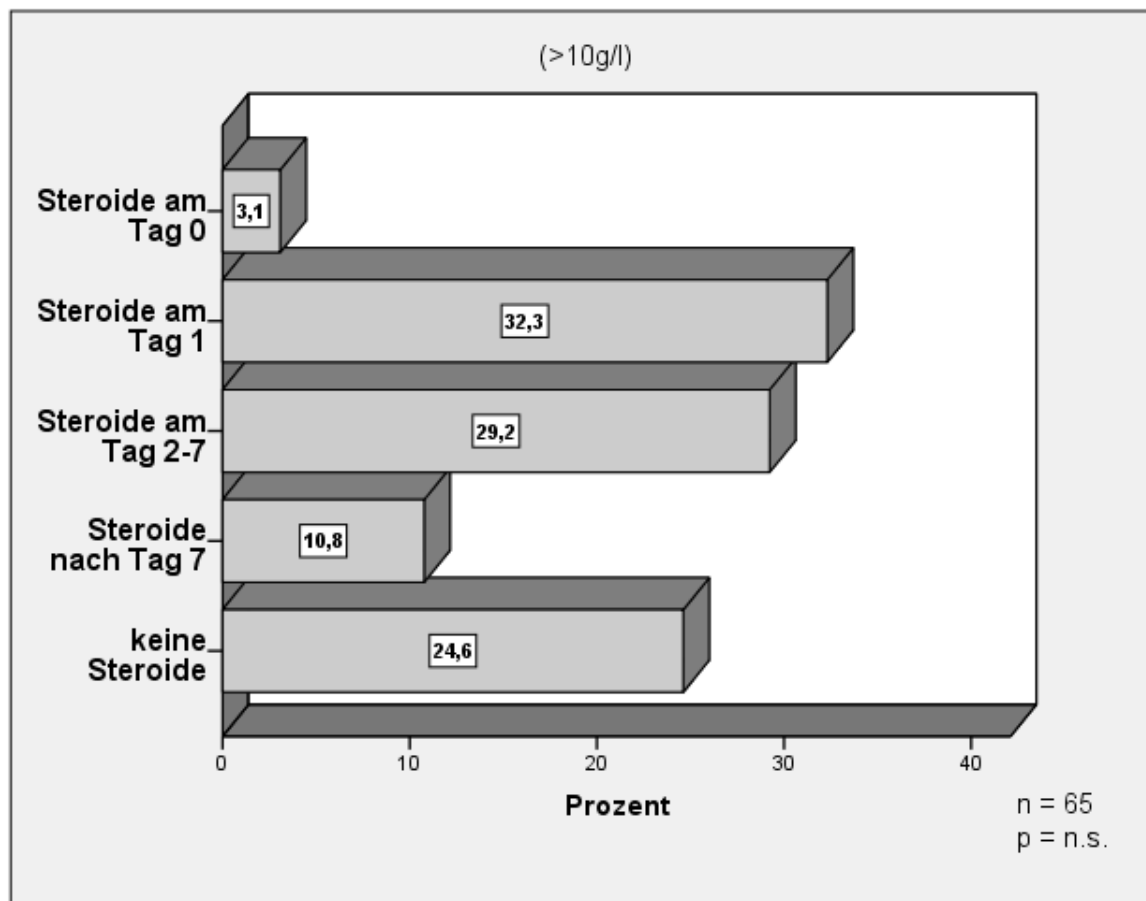


Abb. 3.20: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut > 10g/l vor Tx bei der AML/MDS-Gruppe

Ein primäres Ansprechen wurde in 35,4 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 24,6 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 54,8 % bzw. 38,1 %).

Die IgG-Konzentration im Serum VOR der Transplantation hatte somit keinen Einfluss auf das Ansprechen, demgegenüber war die erreichte Konzentration NACH der Therapie hoch signifikant mit dem Ansprechen der GvHD assoziiert, was eine biologische Wirkung der IVIG-Gabe auf die GvHD nahelegt.

3.11.3 Ansprechen auf IVIG in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des erfolgten Leukozyten-Takes (Gesamtkollektiv vs. AML/MDS-Gruppe)

Das klinische Bild einer GvHD lässt sich retrospektiv nur begrenzt ermitteln. Das frühe Auftreten einer GvHD, insbesondere vor erfolgtem Leukozyten-Take, wird allgemein als problematisch angesehen, zum einen scheint es sich hier um eher aggressive GvHDs zu handeln, zum anderen ist die notwendige Immunsuppression aufgrund der eingeschränkten unspezifischen Abwehr und langen Neutropeniephase besonders problematisch. Wir entschlossen uns daher, das Ansprechen der GvHD auf IVIG in Abhängigkeit des Regenerationsgrades, also des Leukozyten-Takes, zu untersuchen. Beim Take handelt es sich um den Zeitpunkt, an dem die Zahl der Granulozyten im Blut mehr als 500/ μ l beträgt. Die Patienten (n=183) wurden anhand des Regenerationsgrades zum Zeitpunkt der initialen GvHD-Therapie in zwei Gruppen unterteilt: Patienten (n=106), welche vor oder am Tag des Takes eine therapiebedürftige GvHD und somit konsekutiv IVIG erhielten sowie Patienten (n=77), die nach erfolgtem Take IVIG bekamen.

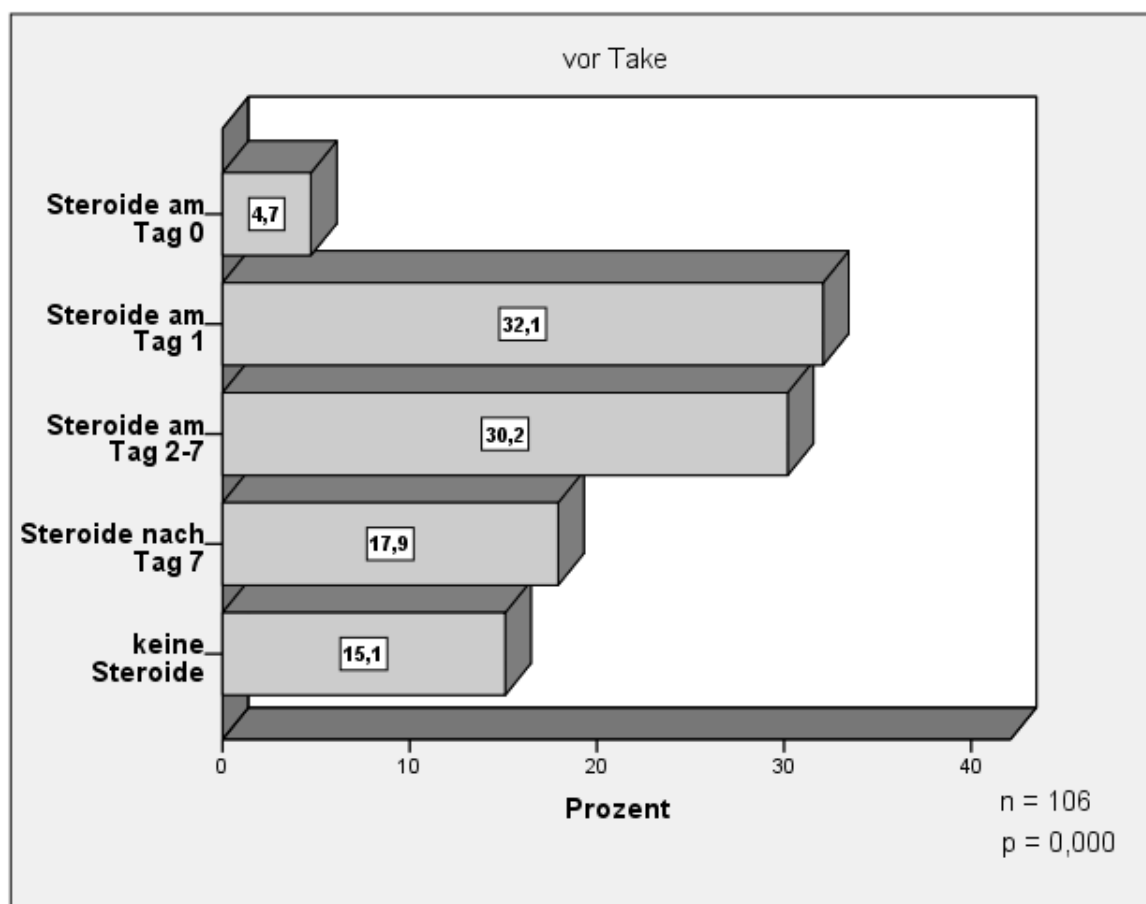


Abb. 3.21: Ansprechen auf IVIG vor erfolgtem Leukozyten-Take beim Gesamtkollektiv

Ein primäres Ansprechen wurde in 33 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 15,1 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 52,2 % bzw. 23,9 %).

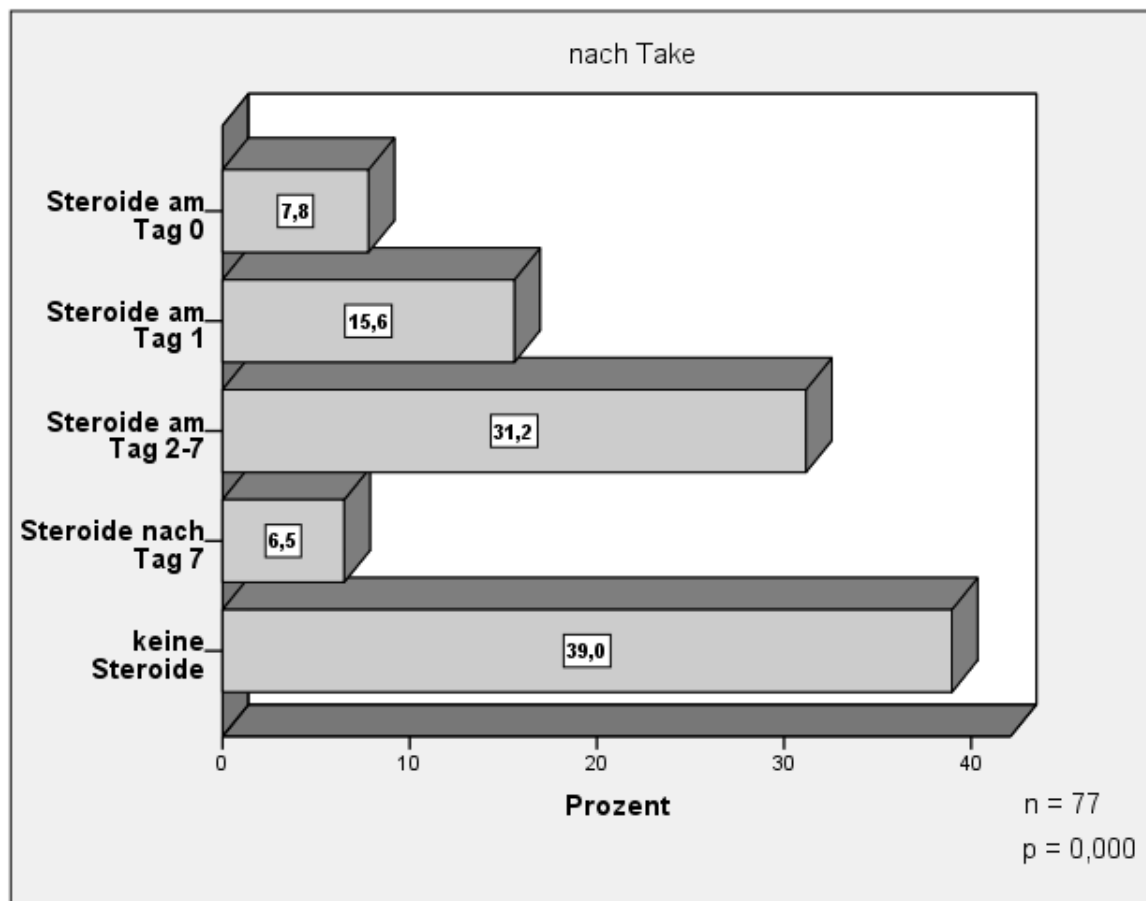


Abb. 3.22: Ansprechen auf IVIG nach erfolgtem Leukozyten-Take beim Gesamtkollektiv

Ein primäres Ansprechen wurde in 45,5 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 39 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 59,4 % bzw. 50,9 %).

Es zeigt sich ein deutlicher Einfluss des Regenerationsgrades auf das Ansprechen auf die IVIG-Therapie. Patienten mit akuter GvHD nach erfolgtem Leukozyten-Take profitierten weitaus stärker von der IVIG-Gabe als Patienten mit akuter GvHD vor erfolgtem Leukozyten-Take. Das Ergebnis ist hoch signifikant und bestätigt sich auch in der homogenen AML/MDS-Gruppe. Ein primäres Ansprechen wurde in 35 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 21,7 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 58,3 % bzw. 36,2 %).

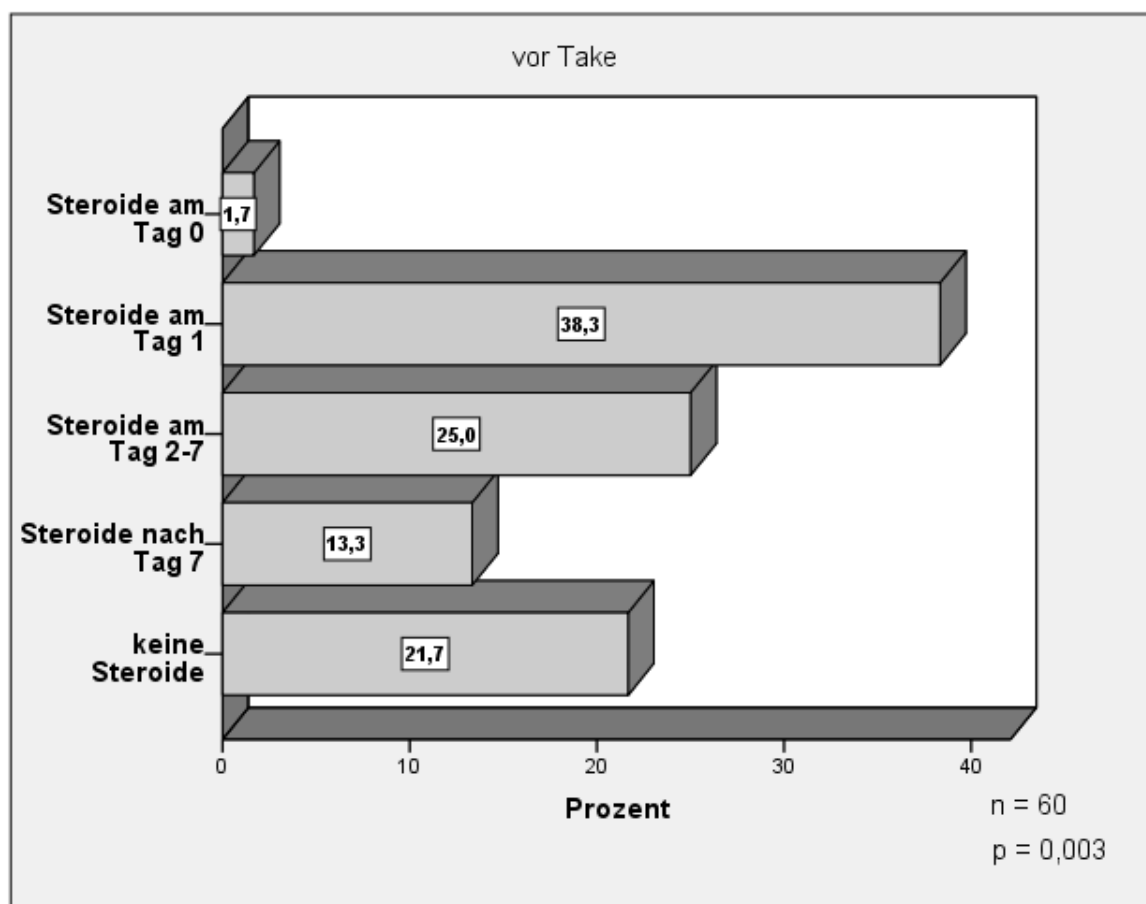


Abb. 3.23: Ansprechen auf IVIG vor erfolgtem Leukozyten-Take bei der AML/MDS-Gruppe

Nach erfolgtem Leukozyten-Take wurde ein primäres Ansprechen in 41,6 %, ein dauerhaftes Ansprechen in 38,3 % der therapierten Fälle erreicht (unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten entspricht dies 54,2 % bzw. 49,9 %).

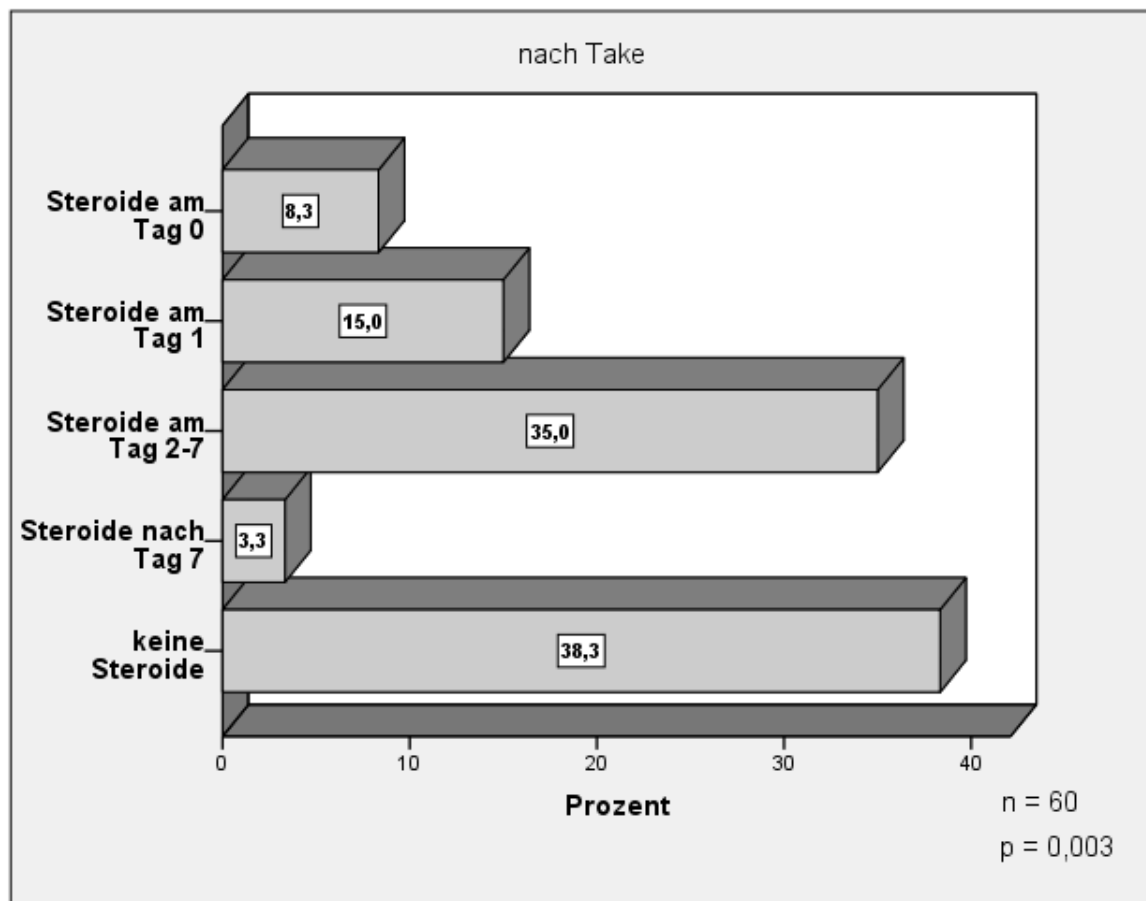


Abb. 3.24: Ansprechen auf IVIG nach erfolgtem Leukozyten-Take bei der AML/MDS-Gruppe

Die Gabe von IVIG in der Situation einer besonders frühen GvHD vor Leukozyten-Take ist signifikant weniger erfolgversprechend als nach erfolgtem Take. Die möglichen Gründe hierfür könnten z.B. in der Aggressivität der GvHD, im zugrundeliegenden GvHD-Mechanismus in weitgehender Abwesenheit von Leukozyten, in der Nähe zur Konditionierung mit der assoziierten Gewebsinflammation oder im Fehlen der potentiellen IVIG Targetzellen liegen.

Nachfolgend sind die Ergebnisse übersichtlich zusammengefasst.

	Alle Patienten								AML/ MDS Patienten							
	Intention to treat (n= 183)				nach Abwarten des Therapieerfolges (n= 126)				Intention to treat (n= 120)				nach Abwarten des Therapieerfolges (n= 82)			
	dauerhaftes Ansprechen		primäres Ansprechen		dauerhaftes Ansprechen		primäres Ansprechen		dauerhaftes Ansprechen		primäres Ansprechen		dauerhaftes Ansprechen		primäres Ansprechen	
primäre IVIG-Gabe	25,1%		38,2%		36,4%		55,9%		30,0%		38,3%		43,5%		55,6%	
IgG <10g/l nach IVIG-Gabe	15,8%	<0,001	28,4%	<0,001	24,6%	<0,001	44,2%	<0,001	19,4%	<0,001	30,7%	0,02	28,6%	<0,001	45,3%	<0,001
IgG > 10g/l nach IVIG-Gabe	38,7%		52,0%		50,9%		68,4%		41,5%		47,2%		61,1%		69,5%	
IgG <10g/l vor Transplantation	27,0%	n.s.	40,5%	n.s.	38,1%	n.s.	57,2%	n.s.	36,0%	0,09	42,0%	0,31	50,0%	0,09	58,3%	n.s.
IgG >10g/l vor Transplantation	24,7%		38,3%		35,7%		55,4%		24,6%		35,4%		38,1%		54,8%	
vor Leukozyten-Take	15,1%	<0,001	33,0%	0,06	23,9%	<0,001	52,2%	n.s.	21,7%	0,01	35,0%	0,31	36,2%	0,05	58,3%	n.s.
nach Leukozyten-Take	39,0%		45,5%		50,9%		59,4%		38,3%		41,6%		49,9%		54,2%	

Tab. 3.17: Ansprechen der Subgruppen auf IVIG tabellarisch zusammengefasst

4 Diskussion

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) werden sowohl in der Immunmodulation als auch in der antiinfektiven Therapie eingesetzt. Der bisherige Einsatz im Rahmen der allogenen HSCT umfasste historisch die prophylaktische Gabe in den ersten 3–4 Monaten nach HSCT mit dem Ziel der Prävention von insbesondere viralen Infektionen (Sullivan, Kopecky et al. 1990; Sullivan, 1996). Nur eine Arbeitsgruppe zeigte in retrospektiver Analyse Hinweise auf einen protektiven Effekt auf die Inzidenz einer akuten GvHD auf (Sullivan, 1996). Dieser Effekt erschien dosisabhängig im Sinne einer immunmodulatorischen Wirkung (Feinstein, Seidel et al. 1999).

Hingegen verfolgte die dieser Studie zugrunde liegende Strategie erstmals keinen protektiven, sondern therapeutischen Ansatz. Arbeiten zur Therapie einer akuten GvHD lagen zum Beginn der Arbeit nicht vor. In ihr sollte dieser Einsatz der IVIG in der Therapie der akuten GvHD somit erstmalig evaluiert werden. Bei Auftreten einer therapiebedürftigen akuten GvHD wurde nicht randomisiert oder nach vorgegebenen Kriterien stratifiziert, sondern nach Vorgabe des erfahrenen Oberarztes eine initiale Therapie mit hochdosierten IVIG als Alternative zur Standardtherapie mit hochdosierten Steroiden/Kortison durchgeführt. Bei fehlender Besserung bzw. bei Progress der GvHD erfolgte ein „cross- over“ zur Standardtherapie mit Steroiden.

Im zu untersuchenden Zeitraum vom März 2002 bis November 2010 entsprachen 368 konsekutiv behandelte Patienten den definierten Einschlusskriterien. Diese umfassten die erstmalige allogene HSCT an der José Carreras Transplantationseinheit des Klinikums Großhadern vom passenden Familien- bzw. Fremdspender und das Vorhandensein einer therapiebedürftigen akuten GvHD (mind. Grad II). In einer zusätzlichen Kontrollgruppe wurden transplantierte Patienten mit AML/MDS ohne die Angabe einer GvHD in die Analyse integriert. Nach Sichtung der Unterlagen konnten bei 45 (12,2 %) Patienten aufgrund fehlender Daten keine ausreichenden Informationen für die Analyse gefunden werden. Hierfür standen somit Ergebnisse von 323 konsekutiv transplantierten Patienten mit diversen hämatologischen Erkrankungen zur Verfügung. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 3,4 Jahre und umfasste damit den durch eine akute GvHD relevant beeinflussten Zeitraum. Primäres Studienziel war das Ansprechen der akuten

GvHD auf die Therapie mit hochdosierten, intravenösen Immunglobulinen (mind. 0,4g/kg/KG).

Sekundäres Studienziel waren die Auswirkung der gewählten Primärtherapie auf die Schwere der akuten GvHD, das Auftreten der chronischen GvHD, die Liegedauer der Patienten, das Gesamtüberleben sowie das progressionsfreie Überleben. Um weitere beeinflussende Faktoren auszuschließen, wurde eine Vielzahl an Patientencharakteristika bzw. Transplantationskonstellationen erhoben und in die Analyse mit einbezogen.

Aufgrund des retrospektiven Ansatzes führten wir initial, zur Validierung der Repräsentativität der Gruppe, eine Analyse der das Überleben beeinflussenden Faktoren durch. Hierbei bestätigten sich die aus der Literatur bekannten Risikofaktoren (Przepiorka, et al., 1999; Vargas-Diez, et al., 2003; Saliba, et al., 2007; Hahn, et al., 2008). Dazu gehörte das Alter des Patienten, die Art der Grunderkrankung, die Spenderwahl, das Geschlecht des Patienten bzw. Spenders, der CMV-Status des Patienten und des Spenders, die Art der Konditionierung, der Transplantationszeitraum, die GvHD-Prophylaxe sowie das Auftreten und die Schwere einer akuten bzw. chronischen GvHD (Tab. 3.1 und 3.2). Hierbei verwendeten wir die Subgruppe der Patienten mit AML als größte uniform behandelte Gruppe zur internen Kontrolle (Tab. 3.3 und 3.4). Alle signifikanten Faktoren der univariaten Analyse ($p = < 0,1$) wurden in ein multivariates Analysemodell importiert.

In der multivariaten Analyse des Gesamtkollektivs konnten für das Gesamtüberleben Signifikanzen für das weibliche Spendergeschlecht (HR: 1,490, $p = 0,023$), den Transplantationszeitraum 01/07-11/10 (HR: 0,607, $p = 0,011$), den HLA-differenten Spender (HR: 2,072, $p = 0,011$), den positiven CMV-Status des Spender (HR: 1,461, $p = 0,030$) und den Rezidivstatus vor allogener HSCT (HR: 1,665, $p = 0,048$) aufgezeigt werden. Für das progressionsfreie Überleben bestätigte sich eine Signifikanz beim positiven CMV-Status des Spenders als Risikofaktor (HR: 1,450, $p = 0,020$) (Tab. 3.6). Für die Subgruppe mit AML ließen sich in der multivariaten Analyse Signifikanzen für das Gesamtüberleben für das weibliche Spendergeschlecht (HR: 1,715, $p = 0,007$), den HLA-differenten Spender (HR: 2,356, $p = 0,006$) und den Rezidivstatus vor allogener HSCT (HR: 1,822, $p = 0,024$) belegen. Für das progressionsfreie Überleben bestätigte sich erneut eine Signifikanz beim Rezidivstatus vor allogener HSCT (HR: 1,632, $p = 0,029$) (Tab. 3.8).

In der Summe können wir somit bei guter Abdeckung der konsekutiv behandelten Patienten über einen langen Zeitraum, fehlendem Hinweis auf systemische bzw. methodische Verzerrungen in der Patientenauswahl und guter Übereinstimmung der Patientengruppe aus demographischer Sicht sowie bzgl. der Risikofaktoren im Vergleich zu publizierten Daten von einer guten Repräsentanz der Gruppe ausgehen.

Damit war es möglich und sinnvoll, den Einfluss der differenten GvHD-Primärtherapie (Kortison versus IVIG) in der genannten Kohorte zu untersuchen. Diese Analyse führten wir schrittweise durch.

Zunächst definierten wir die zu untersuchenden, klinisch relevanten Endpunkte und wählten hierzu das Gesamtüberleben, das progressionsfreie Überleben und, in Abhängigkeit vom Ansprechen, den Zeitraum bis zur endgültigen Entlassung. In multivariater Analyse, stellte sich wenig überraschend die alleinige Gabe von IVIG nicht als signifikanter, das Gesamt- bzw. progressionsfreie Überleben beeinflussender Faktor dar (OS: HR: 1,025; $p = 0,891$; PFS: HR: 0,860; $p = 0,366$) (Tab. 3.9). Dieses Ergebnis konnte auch in der Subgruppe der Patienten mit AML bestätigt werden (OS: HR: 1,371; $p = 0,125$; PFS: HR: 0,992; $p = 0,965$) (Tab. 3.10).

Da die GvHD einen sehr heterogenen Phänotyp mit unterschiedlichen, nicht genau verstandenen Genesen hat und es sich somit vereinfacht ausgedrückt eher um eine Gruppe verwandter aber nicht identischer Erkrankungen handelt, ist eine uniforme Reaktion auf die Therapie nicht zwingend zu erwarten. Wir unterschieden in einem nächsten Schritt nach dem Ansprechen auf die Therapie vulgo nach Therapie- Ansprechern/Respondern und therapierefraktären Patienten. Auf diese Weise erhielten wir drei Gruppen: Patienten mit dauerhaftem Ansprechen auf die alleinige Therapie mit IVIG, Patienten mit der Standardtherapie, also der primären, alleinigen Steroidtherapie und solchen mit IVIG-refraktärer bzw. früh rezidivierender GvHD mit konsekutiver sekundärer Steroidgabe.

Unsere Patienten zeigten bezüglich des Gesamt- bzw. progressionsfreien Überlebens keinen signifikanten Unterschied im Hinblick auf die getroffene Therapieentscheidung, unabhängig davon, ob Patienten initial mit hochdosierten, intravenösen Immunglobulinen (mit dauerhaften Ansprechen), standardmäßig mit Steroiden oder bei Verzögerung oder Versagen auf die Primärtherapie mit IVIG und Salvage-Therapie der GvHD mit Steroiden behandelt wurden. Allerdings ist ein deutlich positiver Trend zum besseren Gesamt- bzw. progressionsfreien Überleben bei Patienten mit dauerhaftem Ansprechen auf eine initiale IVIG-Therapie zu sehen. Weiterhin kam es, trotz der verzögerten Kortisontherapie bei IVIG-refraktären Patienten, zu keiner Prognoseverschlechterung. Ein Therapieversuch mit

IVIG definierte somit eine Responder-Gruppe, wobei die Non-Responder keine Schlechterstellung aufwiesen.

Dieser Trend zeigte sich auch in Bezug auf die maximale Schwere der GvHD, den notwendigen Einsatz weiterer Immunsuppressiva (nach Steroiden) und die Häufigkeit der chronischen GvHD.

Betrachtet man die maximale Schwere der GvHD, so sind selbstverständlich nach alleiniger IVIG-Gabe keine weiteren IS notwendig. Jedoch zeigt sich auch im Vergleich der Patienten mit primärer und sekundärer Steroidgabe ein nicht signifikanter Trend zum besseren Outcome bei primärer IVIG-Gabe, selbst wenn diese von Steroiden gefolgt sind und trotz der daraus resultierenden Therapieverzögerung. Dies bestätigte sich auch beim Einsatz weiterer Immunsuppressiva (nach Steroiden). Diese Patienten zeigten einen nicht signifikant besseren Trend auf das Gesamt- bzw. progressionsfreie Überleben, als Patienten mit einer alleinigen Standardtherapie mit Steroiden. Patienten ohne Steroide zeigten hier erneut die besten Ergebnisse (Abb.: 3.7 und 3.8). Ein ähnliches Bild konnten wir auch in der Häufigkeit der chronischen GvHD sehen. Eine initiale Therapie mit hochdosierten, intravenösen Immunglobulinen sowie eine Therapie mit Immunglobulinen und Steroiden zeigte kein vermehrtes Auftreten der chronischen GvHD. Tendenziell scheint die Standardtherapie mit Steroiden sogar einen nicht signifikanten, negativen Einfluss auf die Häufigkeit der chronischen GvHD zu haben. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein Ansprechen auf die Primärtherapie mit IVIG einen deutlich positiven, die Gabe von IVIG mit konsekutiver Steroidgabe, trotz sich ergebender Therapieverzögerung, keinen negativen Einfluss auf das Therapieergebnis der Patienten hat.

Um die verschiedenen Krankheitsverläufe bzw. ggf. nicht dokumentierte Komplikationen besser abbilden und vergleichen zu können wählten wir die Dauer des stationären Aufenthalts als Surrogatmarker. Gewertet wurde hier der Zeitraum vom Beginn der GvHD-Therapie (IVIG oder Steroid) bis zur erfolgreichen, dauerhaften Entlassung des Patienten. Um den verzerrenden Effekt einer ggf. verfrühten Entlassung bei initialer aber nicht dauerhafter Besserung einer Therapie Rechnung zu tragen, wurde jede Wiederaufnahme innerhalb der ersten 100 Tage nach HSCT als ein zusammenhängender Aufenthalt gewertet. Patienten mit dauerhaftem Ansprechen unter initialer IVIG-Therapie konnten signifikant früher entlassen werden (17 Tage Aufenthalt nach IVIG-Gabe) als Patienten mit initialer Steroidtherapie bzw. Salvage-Therapie mit Steroiden nach initialem IVIG (30 respektive 32 Tage, alle Patienten: $n = 230$, $p = 0,000$). Dieser Unterschied

bestätigte sich auch in der Subgruppe der AML-Patienten ($n = 153$, $p = 0,001$) (Abb. 3.9 und 3.10). Der Einsatz von Immunglobulinen erspart somit einer Subgruppe von Patienten einen längeren stationären Aufenthalt, bei Versagen der IVIG-Therapie hat dies keine negativen Auswirkungen weder auf das Gesamtergebnis noch auf die Liegedauer.

Da zwar nicht die generelle Gabe von IVIG, aber sehr wohl das Ansprechen auf diese Therapie mit einem günstigeren Gesamtverlauf assoziiert ist, entschlossen wir uns, die Modalitäten der Therapie bzw. das Ansprechen auf die Therapie beeinflussende Faktoren genauer zu untersuchen, um diese Subgruppe a priori besser eingrenzen zu können.

Zur weiteren Analyse unterteilten wir die Gruppe der IVIG-refraktären Patienten insbesondere nach der Dauer des Ansprechens. Das Ansprechen auf die alleinige Therapie mit Immunglobulinen definierten wir weiterhin als dauerhaftes Ansprechen (generell keine weitere Therapie der akuten GvHD), erweiterten dies jedoch um die Gruppe der Patienten mit primärem Ansprechen (keine weitere GvHD-Therapie innerhalb der folgenden Woche), da in dieser die IVIG-Gabe offenkundig einen klinisch relevanten Effekt gezeigt hatte. Weiterhin unterteilten wir nach dem Beginn der Steroidtherapie am ersten bzw. zweiten Tag der IVIG-Therapie (Tag 0, Tag1) bzw. nach erfolgter IVIG-Therapie (ab Tag 2–7).

Hinsichtlich der Definition einer beurteilbaren tatsächlich erfolgten Behandlung ergaben sich bei möglichem frühem, additivem Einsatz bzw. cross-over zur Steroidtherapie zwei in Frage kommende Betrachtungsweisen.

Die IVIG-Gabe bei akuter GvHD erfolgt in der Regel über zwei Tage (hier als Tag 0 und Tag 1 bezeichnet). Einige Patienten erhielten bereits an diesen Tagen hochdosiertes Kortison zur GvHD-Therapie. Einerseits wurde somit die Bewertung des Therapieerfolges nicht abgewartet und ein mögliches Ansprechen auf die IVIG somit verhindert. Andererseits kann dies als ein Korrelat für eine klinisch aggressivere GvHD gewertet werden. Da beide Erklärungen retrospektiv nicht zu trennen sind und entgegengesetzte Effekte auf die gesehene Ansprechrate zu erwarten wären, gaben wir beide Ergebnisse an: die aller Patienten („intention-to-treat“) sowie die Restriktion auf die Patienten, deren Therapieerfolg abgewartet wurde. Als konservative Vorgehensweise entschlossen wir uns jedoch in den Folgeanalysen die strengere Definition im Sinne einer intention-to-treat-Analyse in den Vordergrund zu stellen. Das Ansprechen der Patienten, welche die volle

Therapie erhielten, wurde dennoch gesondert angegeben und zeigte entsprechend bessere relative Ansprechraten. Erneut führten wir die Analyse an der Gesamtkohorte, aber auch in der AML/MDS-Subgruppe durch. Nach Definition der Gruppen konnten wir eine Regressionsanalyse durchführen.

In dieser wurden die bekannten Risikofaktoren für das Auftreten bzw. die Schwere einer akuten GvHD eingebracht und ihr Einfluss auf das Ansprechen der akuten GvHD auf IVIG analysiert. Zu den untersuchten Kriterien gehörte die GvHD-Prophylaxe, der CMV-Status des Patienten, der Spendertyp bzw. die HLA-Kompatibilität und die Art der Grunderkrankung (Przepiorka, et al., 1999; Vargas-Diez, et al., 2003; Saliba, et al., 2007). Als klinisch relevante Faktoren fügten wir das Auftreten der GvHD vor/mit bzw. nach erfolgtem Leukozyten-Take und die IgG-Konzentration im Serum nach erfolgter IVIG-Gabe als weiteren Faktor hinzu.

In der Regressionsanalyse unter Einschluss der o.g. Faktoren zeigten sich das Auftreten der GvHD nach erfolgtem Leukozyten-Take (alle: $n = 183$, $p = 0,001$; AML: $n = 120$, $p = 0,030$) sowie eine hohe IgG-Serumkonzentration nach erfolgter IVIG-Gabe als relevante Faktoren, die ein Ansprechen auf die Therapie begünstigen (alle: $n = 183$, $p = 0,001$; AML: $n = 120$, $p = 0,010$) (Tab. 3.15 und 3.16). Auf die beiden klinisch relevanten Faktoren wird nachfolgend eingegangen.

Die IgG-Konzentration nach erfolgter IVIG-Gabe ist das messbare biologische Korrelat der Dosis-Wirkungskurve. Da die B-Zell Rekonstitution erst sehr spät (ca. nach > 90 Tagen nach HSCT) einsetzt (Zakrzewski, et al., 2006), kommt es in der Phase nach allogener HSCT zu keiner endogenen, körpereigenen IgG-Produktion (Myelome als aberrant IgG produzierende Entität wurden exkludiert). Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine höhere IgG-Konzentration im beobachteten Zeitraum entweder auf eine bereits vor der Transplantation bestehende, initial hohe Konzentration oder auf die IVIG-Gabe zurückzuführen ist. Eine hohe Konzentration vor der Transplantation wiederum könnte sowohl auf eine andere Biologie bzw. Genese der GvHD dieser Patienten hindeuten wie auch auf eine Patientenselektion.

Einen direkten pharmako-biologischen Zusammenhang würde der Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung unterstreichen. In der folgenden Analyse untersuchten wir daher den Einfluss der Immunglobulinkonzentration nach IVIG-Gabe auf das Ansprechen der GvHD. Um den Einfluss anderer beeinflussender Faktoren wie z.B. eine späte B-Zell-Rekonstitution bei komplikationsreichem Verlauf bzw. prolongierter Rekonstitution oder

GvHD als Surrogat für ein schlechtes Ansprechen weitgehend auszuschließen, führten wir eine weitere Einschränkung ein und untersuchten eine gut definierte Subgruppe. Da die Serum-Halbwertszeit des IgG bei ca. 20–25 Tagen liegt, beschränkten wir unsere Analyse der IgG-Konzentration auf Patienten mit vorliegenden Messwerten innerhalb von 21 Tagen nach IVIG-Gabe.

Zur Untersuchung teilten wir unser Gesamtkollektiv bzw. das Kollektiv der AML-Patienten in zwei Gruppen abhängig von der gemessenen IgG-Konzentration im Serum: in die Patienten mit einer IgG-Konzentration im Serum nach IVIG Gabe $> 10\text{g/l}$ (alle: $n = 75$; AML: $n = 53$) und jene $< 10\text{g/l}$ (alle: $n = 95$; AML: $n = 62$).

Zeigten die Patienten nach der Therapie eine IgG-Konzentration im Serum $> 10\text{g/l}$, so war ein dauerhaftes vs. primäres Ansprechen auf die IVIG-Gabe deutlich wahrscheinlicher (alle: $38,7\%$ vs. 52% , $p = 0,015$; AML: $41,5\%$ vs. $47,2\%$, $p = 0,048$) (Abb. 3.14 und 3.16), als die Patienten mit einer geringeren IgG-Konzentration im Serum (Alle: $15,8\%$ vs. $28,4\%$, $p = \text{n.s.}$; AML: $19,4\%$ vs. $30,7\%$, $p = \text{n.s.}$) (Abb. 3.13 und 3.15).

Dies erwies sich auch unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten Patienten, sowohl bei einer IgG-Konzentration im Serum $> 10\text{g/l}$ nach Therapie (dauerhaftes vs. primäres Ansprechen) (alle: $50,9\%$ vs. $68,4\%$; AML: $61,1\%$ vs. $69,5\%$) (Abb. 3.14 und 3.16) als auch bei Patienten mit einer IgG-Konzentration im Serum $< 10\text{g/l}$ nach Therapie (alle: $24,6\%$ vs. $44,2\%$; AML: $28,6\%$ vs. $45,3\%$) (Abb. 3.13 und 3.15).

Die Unterteilung nach der IgG-Konzentration im Serum vor der Transplantation ($< 10\text{g/l}$ $n = 89$, $> 10\text{g/l}$ $n = 81$) hatte hingegen keinen Einfluss auf das dauerhafte Ansprechen, auch bei Abwarten des Therapiererfolges ($< 10\text{g/l}$: alle: 27% bzw. $38,1\%$, AML: 36% bzw. 50% ; $> 10\text{g/l}$ alle: $24,7\%$ bzw. $35,7\%$, AML: $24,6\%$ bzw. $38,1\%$) (Abb. 3.17–3.20).

Eine höhere IgG-Konzentration im Serum nach Therapie ist somit signifikant assoziiert mit einem besseren klinischen Ansprechen. Da dies unabhängig von der Konzentration VOR der Transplantation ist, sollte hierbei der Effekt einer Patientenselektion weitgehend ausgeschlossen sein. Ob genuin hohe IgG-Werte primär das Auftreten einer GvHD verhindern und somit ebenfalls prophylaktisch sind, ließ sich aufgrund der Beschränkung auf Patienten mit klinisch therapiebedürftiger GvHD nicht eruieren.

Zusammenfassend, folgern wir daraus einen dosisabhängigen Einfluss der IVIG-Gabe auf den der GvHD zugrunde liegenden Pathomechanismus.

Der zweite relevante Faktor für das Ansprechen war der Zeitpunkt des Auftretens der GvHD in Relation zum Leukozyten-Take.

Das Auftreten einer akuten GvHD vor erfolgtem Leukozyten-Take, stellt klinisch eine besondere Risikokonstellation dar. Einerseits kann von einer eher aggressiveren GvHD ausgegangen werden, da ihr Ausbruch vor Restauration einer rudimentären Immunabwehr erfolgt. Andererseits ist die notwendige Eskalation der Immunsuppression mit Inhibition der spezifischen und unspezifischen Abwehr gerade vor dem Hintergrund des bereits durch die Neutropenie massiv gesteigerten Infektrisikos problematisch.

Die Gabe von IVIG nach erfolgtem Leukozyten-Take (alle: n = 77; AML: n = 60) zeigt ein hochsignifikant besseres Ansprechen der GvHD als vor/mit dem Take (alle: n = 106, AML: n = 60). So zeigten Patienten nach erfolgtem Leukozyten-Take ein deutlich wahrscheinlicheres, dauerhaftes bzw. primäres Ansprechen (alle: 39 % vs. 45,5 % p = 0,000; AML: 38,3 % vs. 41,6 %, p = 0,003) (Abb. 3.22 und 3.24) als Patienten vor erfolgtem Leukozyten-Take (alle: 15,1 % vs. 33 %, p = 0,000; AML: 21,7 % vs. 35%, p = 0,003) (Abb. 3.21 und 3.23). Dieser Unterschied zeigte sich auch unter Auslassung der frühzeitig (Tag 0+1) therapierten (dauerhaftes vs. primäres Ansprechen) Patienten nach erfolgtem Leukozyten-Take (alle: 50,9 % vs. 59,4 %; AML: 49,9 % vs. 54,2 %) (Abb. 3.22 und 3.24). Diese zeigten ein wesentlich besseres Ansprechen als Patienten vor erfolgtem Leukozyten-Take (alle: 23,9 % vs. 52,2 %; AML: 36,2 % vs. 58,3 %) (Abb. 3.21 und 3.23).

Als mögliche Erklärung mag ein anderer Pathomechanismus dieser GvHDs naheliegen, da diese doch zu einem Zeitpunkt auftreten, an dem nur eine rudimentäre Immunrekonstitution nachgewiesen werden kann. Leider liegen hierzu keine dezidierten Arbeiten vor. Begünstigend bzw. Risikokonstellationen für diese frühe GvHD scheinen klinisch HLA-differente (z.B. Mismatch) Transplantationen oder frühe Infekte zu sein. Wir sahen in Bezug auf die Spenderkonstellation (Mismatch) nur in univariater Analyse einen Trend zu einem schlechteren Ansprechen auf die Gabe von IVIG. In Anbetracht der geringen Fallzahl dieser Patienten ließ sich hier keine Schlussfolgerung bzw. Analogie ziehen.

In der Hochrisikokonstellation der sehr frühen GvHD stellt somit leider auch die IVIG nur eine Erweiterung des Spektrums und keinen Durchbruch in der Therapie dar. Dennoch mag ihr Einsatz aufgrund der erwarteten infektiösen Komplikationen und der

Aggravierung dieses Risikos durch andere immunsuppressive Medikamente in Einzelfällen indiziert sein. Andererseits unterstreicht die hohe Ansprechrate auf IVIG bei einer typischerweise erst nach Regeneration einsetzenden GvHD die mögliche klinische Bedeutung dieser Therapie in der Standardsituation.

Virusinfekte und hier insbesondere das CMV-Virus können das Auftreten einer (frühen) GvHD begünstigen bzw. als solche missinterpretiert werden. Die Wirkung der Immunglobuline ließe sich somit als antivirale Therapie interpretieren. Das Auftreten einer CMV-Reaktivierung ist klar assoziiert mit dem allgemeinen Risikoprofil einer HSCT. Hierbei ist das Vorliegen der latenten Infektion des Empfängers Grundvoraussetzung für die Reaktivierung, eine Infektion über das Blut bzw. Transplantat des positiven Spenders findet nicht statt, im Gegenteil kann die Immunkompetenz des Spenders das Reaktivierungsrisiko senken. Da jeder Patient sowie jeder Spender vor einer geplanten Transplantation auf den stattgefundenen Kontakt mit verschiedenen Viren, insbesondere CMV, getestet (ELISA-Technik) wurde, konnten wir dieses Risikoprofil anhand eines umfassenden Datensatzes analysieren. Der CMV-Status hatte hierbei keinen Einfluss auf das Ansprechen auf IVIG. Insbesondere stellte eine latente CMV-Infektion des Empfängers, kein Risiko für eine Reaktivierung dar. Der Mechanismus scheint deshalb eher nicht an eine antivirale Wirkung gebunden zu sein.

Wir konnten das Ansprechen einer relevanten Patientengruppe mit GvHD auf IVIG aufzeigen. Die initiale Diskriminierung von IVIG-sensibler und refraktärer GvHD ist a priori, ähnlich der Situation bei Kortisonansprechen (Van Lint, et al., 1998), klinisch nicht möglich. Jedoch ließen sich Faktoren herausarbeiten, welche ein Ansprechen wahrscheinlicher machen.

Diese Faktoren unterstreichen die pathophysiologische Relevanz der Beobachtung, so war eine starke Assoziation des Ansprechens mit der erreichten Serumkonzentration, mithin eine Dosisabhängigkeit festzustellen. Des Weiteren zeigte sich eine klare Assoziation zum Zeitpunkt des ersten Auftretens der GvHD, somit ein Hinweis auf verschiedene Pathomechanismen. Auch wenn diese nach wie vor unklar bleiben, so ist das Ansprechen der GvHD auf IVIG ein Surrogat für einen günstigeren klinischen Verlauf der Patienten, was sich nicht nur in der signifikant früheren Entlassung, sondern auch in einem erfreulichen Trend zu einem besseren Gesamtergebnis dieser Patienten bezogen auf OS/PFS, Schwere der GvHD bzw. Auftreten einer cGvHD widerspiegelt. Da eine klinische a priori Unterscheidung nicht möglich ist, der Therapieversuch mit IVIG in etwa der Hälfte

der nach den hier erhobenen Risikofaktoren selektierten Patienten zum Erfolg führt und selbst bei einem Versagen auf die Therapie es trotz verzögerter Steroidtherapie keinen negativen Effekt auf das Gesamtergebnis gibt, sehen wir die Gabe von IVIG als effektive Primärtherapie der akuten GvHD, die Möglichkeit einer effektiven Erstlinientherapie großer Subgruppe von Patienten die folgeschwere und komplikationsreiche Steroidtherapie zu ersparen.

5 Zusammenfassung

In der hier präsentierten Studie untersuchten wir den Stellenwert eines neuen Ansatzes der primären GvHD-Therapie mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen als Alternative zur bisherigen Standardtherapie mit hochdosiertem Kortison. Hierzu verglichen wir das Ansprechen sowie das Gesamtergebnis von Patienten mit einer therapiebedürftigen akuten GvHD, die entweder eine Standardtherapie mit Steroiden (1-4mg/kg/KG) oder eine Initialtherapie mit hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (mind. 0,4g/kg/KG) erhalten hatten. Die Wahl der Therapie oblag dem behandelnden Oberarzt und war mithin nicht randomisiert, unterlag jedoch auch keinen vordefinierten oder retrospektiv erhebbaren, systemischen Auswahlkriterien. Im Falle eines Versagens (fehlender Besserung oder Progress) der IVIG-Behandlung fand ein „cross-over“ zur Standardtherapie mit Steroiden statt. Zur Bestimmung der Ansprechrate einer akuten GvHD auf eine primäre IVIG-Therapie definierten wir den Start einer Kortisontherapie als Therapieversagen. Es zeigte sich in 38,2 % (AML: 38,3 %) der behandelten Patienten ein primäres (mind. 7 Tage) und in 25,1 % (AML: 30 %) sogar ein dauerhaftes Ansprechen der aGvHD auf die alleinige IVIG-Gabe. Bezogen auf die Patienten deren Therapieerfolg abgewartet wurde, war das Ansprechen mit 55,9 % (AML: 55,6 %) für das primäre bzw. 36,4 % (AML: 43,5 %) für das dauerhafte Ansprechen sogar noch eindrucksvoller. Patienten mit dauerhaftem Ansprechen auf die initiale IVIG-Therapie konnten signifikant früher entlassen werden (17 Tage nach IVIG-Gabe) als Patienten mit Standardtherapie bzw. Salvage-Therapie mit Steroiden (30 respektive 32 Tage Aufenthalt). Zusätzlich zeigten IVIG-refraktäre bzw. -rezidierten Patienten, trotz Verzögerung der Steroidtherapie, keine Verschlechterung des OS und PFS, sondern einen erfreulichen Trend in Bezug auf die maximale Schwere der GvHD, den notwendigen Einsatz weiterer Immunsuppressiva (nach Steroiden) und die Häufigkeit der behandlungsbedürftigen chronischen GvHD. Um eine bessere Patientenselektion zu ermöglichen, versuchten wir Faktoren zu definieren, die in unserer Kohorte das Ansprechen auf IVIG begünstigten. In ausführlicher, multivariater Regressionsanalyse zeigte sich der Zeitpunkt des Auftretens der GvHD (nach dem Leukozytentake) und die erreichte IgG-Serumkonzentration ($> 10\text{g/l}$) mit einem signifikant besseren Ansprechen (Faktor 4,0 bzw. 3,8; jeweils $p=0,001$ für alle, resp. 2,8 ($p=0,03$) bzw. 3,3 ($p=0,01$) in der Subgruppe der AML-Patienten) assoziiert. Eine Wirkung über einen antiinfektiösen Mechanismus (z. B. CMV) ließ sich hingegen nicht belegen. Diese Ergebnisse unterstützen somit einen pharmako-biologisch

immunmodulatorischen Effekt der IVIG auf die akuten GvHD. Hochdosierte IVIG ermöglichen somit die Identifizierung und signifikant frühere Entlassung einer Subgruppe von GvHD-Patienten. Durch Beachtung der Risikofaktoren (Zeitpunkt der GvHD und post-therapeutische IgG-Konzentration) kann eine noch bessere Ansprechrate erreicht werden. Selbst bei Versagen der Therapie kommt es zu keiner Verschlechterung des Gesamtergebnisses.

Die vorliegende Analyse liefert somit die erste Evidenz für den rationalen Einsatz von hochdosierten Immunglobulinen (IVIG) als Erstlinientherapie der akuten GvHD.

Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ADCC	antibody dependent cell cytotoxicity
AG	Antigen
aGvHD	acute Graft versus Host Disease
AK	Antikörper
ALL	akute lymphatische Leukämie
allo-HSZT	allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
AML	akute myeloische Leukämie
ATG	Antithymozytenglobulin
bzw.	beziehungsweise
CB	Cord Blood
CBT	Cord Blood Transplantation
cGvHD	chronic Graft versus Host Disease
CIDP	chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
CML	chronische myeloische Leukämie
CMV	Cytomegalie Virus
CR	complete remission
CyA	Cyclosporin A
DLI	Donor-lymphozyten-Infusion
GvHD	Graft versus Host Disease
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
Ggf.	gegebenenfalls
GvL-Effekt	Graft versus Leukemia-Effekt
GvL-R	Graft versus Leukemia-Reaktion
HLA	Humanes Leukozyten Antigen

HR	Hazard Ratio
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation
Ig	Immunglobulin
IL	Interleukin
INF- γ	Interferon γ
ITP	idiopathische thrombozytopenische Purpura
IVIG	intravenöse Immunglobulin
kDa	kilodalton
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KM(T)	Knochenmark(transplantation)
LPS	Lipopolysaacharide
MCL	Mantellzell-Lymphom
MDS	myelodysplastisches Syndrom
mg	Miligramm
MHC	Major Histocompatibility Complex
MM	Multiples Myelom
MMD	mismatched donor
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mycophenolsäure
MRD	matched related donor
MS	Multiple Sklerose
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
MTX	Methotrexat
MUD	matched unrelated donor
NHL	Non-Hodgkin-Lymphome

NK-Zellen	Natürliche Killerzellen
NRM	Non Relapse Mortality
o.g.	oben genannt
OMF	Osteomyelofibrose
OS	overall survival
PBSZ(T)	peripheral blood stem cell transplantation
PFS	progression free survival
Rel	related
RIC	reduced intensitiy conditioning
RM	Relapse Mortality
SAA	schwere aplastische Anämie
s.o.	siehe oben
SOS	sinusoidal obstruction syndrome
SZT	Stammzelltransplantation
Tab	Tabelle
TBI	total body irradiation
TNF- α	Tumornekrosefaktor-alpha
TRM	Treatment related mortality
u.a.	unter anderem
u.U.	unter Umständen
Unr	unrelated
Tx	Transplantation
vgl.	vergleiche
VOD	veno-occlusive disease (Deutsch: "veno-occlusiven Lebererkrankung")
vs	Versus
z.B	zum Beispiel
ZNS	zentrales Nervensystem

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1:	Schweregrad aGvHD nach Glucksberg (Kröger, et al, 2004)	26
Tab. 2.2:	Organstadien-Einteilung der aGvHD nach Glucksberg (Kröger, et al. 2004)	27
Tab. 2.3:	Original Seattle Klassifikation der cGvHD (Shulman, et al. 1980)	28
Tab. 3.1:	Risikofaktoren vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation *bei allen Patienten in Auswertung als eine Gruppe (gleiche Konditionierung)	34
Tab. 3.2:	Risikofaktoren nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei allen Patienten.....	35
Tab. 3.3:	Risikofaktoren vor allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei AML/MDS-Patienten	36
Tab. 3.4:	Risikofaktoren nach allogener hämatopoetischer Stammzelltransplantation bei AML/MDS-Patienten	37
Tab. 3.5:	Univariate Analyse (Gesamtkollektiv)	41
Tab. 3.6:	Multivariate Analyse (Gesamtkollektiv)	42
Tab. 3.7:	Univariate Analyse (AML/MDS-Gruppe).....	50
Tab. 3.8:	Multivariate Analyse (AML/MDS-Gruppe).....	51
Tab. 3.9:	Multivariate Analyse mit IVIG (Gesamtkollektiv).....	53
Tab. 3.10:	Multivariate Analyse mit IVIG (AML/MDS-Gruppe).....	54
Tab. 3.11:	Multivariate Analyse der 4 Gruppen (Gesamtkollektiv)	59
Tab. 3.12:	IVIG- und Steroid-Gabe bei aGvHD	66
Tab. 3.13:	IVIG- und Steroid-Gabe und Reserve-Immunsuppressiva (R-IS).....	67
Tab. 3.14:	IVIG- und Steroid-Gabe bei cGvHD	67
Tab. 3.15:	Regression alle Patienten (n = 183)	68
Tab. 3.16:	Regression AML-Patienten (n = 120)	69
Tab. 3.17:	Ansprechen der Subgruppen auf IVIG tabellarisch zusammengefasst.....	84

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Pathophysiologie der akuten GvHD (nach Hill, et al. 2000).....	14
Abb. 3.1: OS bei unterschiedlichen Erkrankungen (alle Patienten)	43
Abb. 3.2: PFS bei unterschiedlichen Erkrankungen (alle Patienten).....	44
Abb. 3.3: OS bei therapiebedürftiger aGvHD	46
Abb. 3.4: PFS bei therapiebedürftiger aGvHD.....	47
Abb. 3.5: OS Reserve-Immunsuppressiva.....	48
Abb. 3.6: PFS Reserve-Immunsuppressiva	49
Abb. 3.7: OS bei Steroid/IVIG-Gabe (AML/MDS-Gruppe).....	57
Abb. 3.8: PFS bei Steroid/IVIG-Gabe (AML/MDS-Gruppe)	58
Abb. 3.9: Behandlungsdauer bis zur Entlassung (Gesamtkollektiv)	60
Abb. 3.10: Behandlungsdauer bis zur Entlassung (AML/MDS-Gruppe).....	61
Abb. 3.11: Ansprechen auf die primäre IVIG-Gabe bei therapiebedürftiger aGvHD (Gesamtkollektiv)	64
Abb. 3.12: Ansprechen auf die primäre IVIG-Gabe bei therapiebedürftiger aGvHD (AML/MDS-Gruppe).....	65
Abb. 3.13: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut < 10g/l nach IVIG- Gabe beim Gesamtkollektiv	71
Abb. 3.14: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut > 10g/l nach IVIG- Gabe beim Gesamtkollektiv	72
Abb. 3.15: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut < 10g/l nach IVIG- Gabe bei der AML/MDS-Gruppe	73
Abb. 3.16: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut > 10g/l nach IVIG- Gabe bei der AML/MDS-Gruppe	74

Abb. 3.17: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut < 10g/l vor Tx beim Gesamtkollektiv	75
Abb. 3.18: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut > 10g/l vor Tx beim Gesamtkollektiv	76
Abb. 3.19: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut < 10g/l vor Tx bei der AML/MDS-Gruppe	77
Abb. 3.20: Ansprechen auf IVIG bei einer IgG-Konzentration im Blut > 10g/l vor Tx bei der AML/MDS-Gruppe	78
Abb. 3.21: Ansprechen auf IVIG vor erfolgtem Leukozyten-Take beim Gesamtkollektiv	80
Abb. 3.22: Ansprechen auf IVIG nach erfolgtem Leukozyten-Take beim Gesamtkollektiv	81
Abb. 3.23: Ansprechen auf IVIG vor erfolgtem Leukozyten-Take bei der AML/MDS-Gruppe	82
Abb. 3.24: Ansprechen auf IVIG nach erfolgtem Leukozyten-Take bei der AML/MDS-Gruppe	83

Literaturverzeichnis

- Adams, K.M., et al. 2004.** Risk factors for syngeneic graft-versus-host disease after adult hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2004, Bd. 104, 6, S. 1894-1897.
- Antin, J.H, et al. 2003.** Sirolimus, tacrolimus, and low-dose methotrexate for graft-versus-host disease prophylaxis in mismatched related donor or unrelated donor transplantation. *Blood*. 2003, Bd. 102, 5, S. 1601-1605.
- Antin, J.H. 1993.** Graft-versus-leukemia: no longer an epiphenomenon [editorial]. *Blood*. 1993, Bd. 82, 8, S. 2273–2277.
- Arai, S, et al. 2002.** Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2002, Bd. 8, 3, S. 155–160.
- Atkinson, K., et al. 1986.** Female marrow donors increase the risk of acute graft-versus-host disease: effect of donor age and parity and analysis of cell subpopulations in the donor marrow inoculum. *British Journal of Haematology*. 1986, Bd. 63, 2, S. 231-239.
- Aubin, E., Lemieux, R. und Bazin, R. 2010.** Indirect inhibition of in vivo and in vitro T-cell responses by intravenous immunoglobulins due to impaired antigen presentation. *Blood*. 2010, Bd. 115, 9, S. 1727-1734.
- Bacigalupo , A., et al. 2001.** Serum cholinesterase is an early and sensitive marker of graft-versus host-disease (GVHD) and transplant-related mortality (TRM). *Bone Marrow Transplantation*. 2001, Bd. 28, 11, S. 1041-1045.

-
- Bacigalupo, A., et al. 2004.** Reducing transplant-related mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2004, Bd. 89, 10, S. 1238-1247.
- Barrett, A.J. 1997.** Mechanisms of the Graft-versus-Leukemia Reaction. *STEM CELLS*. 01. 07 1997, Bd. 15, 4, S. 248-258.
- Bartsch, H.H und Mertelsmann, R. 1996.** *Knochenmark-und periphere Stammzelltransplantation*. Freiburg : Karger, 1996. 3-8055-6262-4.
- Beelen, D.W., et al. 1992.** Evidence that sustained growth suppression of intestinal anaerobic bacteria reduces the risk of acute graft-versus-host disease after sibling marrow transplantation. *Blood*. 1992, Bd. 80, 10, S. 2668-2676.
- Bensinger, Wi, et al. 1995.** Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor [see comments]. *Blood*. 1995, Bd. 85, 6, S. 1655 -1658.
- Bolaños-Meade, J., et al. 2005.** Pentostatin in Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2005, Bd. 23, 12, S. 2661 -2668.
- Bortin, M.M., et al. 1979.** Graft-versus-leukaemia reactivity induced by alloimmunisation without augmentation of graft-versus-host reactivity. *Nature*. 1979, Bd. 281, S. 490-491.
- Broers, A.E.C. et al. 2000.** Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell-depleted stem cell transplantation. *Blood*. 2000, Bd. 95, 7, S. 2240.

-
- Busca, A., et al. 2007.** Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *American Journal of Hematology*. 2007, Bd. 82, 1, S. 45-52.
- Carella, A.M., et al. 2003.** Alemtuzumab can successfully treat steroid-refractory acute graft-versus-host disease (aGVHD). *Bone Marrow Transplant*. 2003, Bd. 33, 1, S. 131-132.
- Champlin, R.E., et al. 2000.** Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood*. 2000, Bd. 95, 12, S. 3702-3709.
- Chemnitz, J.M., et al. 2012.** Intermediate intensity conditioning regimen containing FLAMSA, treosulfan, cyclophosphamide, and ATG for allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with relapsed or high-risk acute myeloid leukemia. *Annals of hematology*. 2012, Bd. 91, 1, S. 47-55.
- Couriel, D., et al. 2004.** Tumor necrosis factor- α blockade for the treatment of acute GVHD. *Blood*. 2004, Bd. 104, 3, S. 649 -654.
- Cutler, C. und Antin, J. H. 2004.** Sirolimus for GVHD prophylaxis in allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004, Bd. 34, 6, S. 471-476.
- Cutler, C., et al. 2006.** Rituximab for steroid-refractory chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2006, Bd. 108, 2, S. 756-762.
- Deeg, H.J. May 15, 2007.** How I treat refractory acute GVHD. *Blood*. May 15, 2007, Bd. 109, 10, S. 4119-4126.

Duhem, C., et al. 1994. Side-effects of intravenous immune globulins. *Clinical and Experimental Immunology*. 1994, Bd. 97, 1, S. 79-83.

Durandy, A., et al. 2009. Intravenous immunoglobulins--understanding properties and mechanisms. *Clinical and Experimental Immunology*. 2009, Bd. 158 Suppl 1, S. 2-13.

Edan, G. und Landgraf, F. 1994. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis: a review. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1994, Bd. 57, S. 55.

Eid, A.J., et al. 2006. Parvovirus B19 Infection after Transplantation: A Review of 98 Cases. 2006, Bd. 43, 1.

Elluru, S., et al. 2008. Modulation of human dendritic cell maturation and function by natural IgG antibodies. *Autoimmunity reviews*. 2008, Bd. 7, 6, S. 487–490.

Fazekas F., Lublin F.D., et al. 2008. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis A dose-finding trial. *Neurology*. 2008, Bd. 71, 4, S. 265–271.

Fazekas F., Strasser-Fuchs S. und Hommes, O.R. 2007. Intravenous immunoglobulin in MS: Promise or failure? *Journal of the neurological sciences*. 2007, Bd. 259, 1, S. 61-66.

Fazekas, F., et al. 1997. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *The Lancet*. 1997, Bd. 349, 9052, S. 589–593.

-
- Feinstein, L.C., et al. 1999.** Reduced dose intravenous immunoglobulin does not decrease transplant-related complications in adults given related donor marrow allografts. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1999, Bd. 5, 6, S. 369–378.
- Ferrara, J.L., et al. Sep 1996.** The immunopathophysiology of acute graft-versus-host-disease. *Stem Cells (Dayton, Ohio)*. Sep 1996, Bd. 14, 5, S. 473-489.
- Fietz, T., et al. 2005.** Efficacy of the interleukin-2 receptor antagonist basiliximab in steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *British Journal of Haematology*. 2005, Bd. 130, 4, S. 568-574.
- Finke, J., et al. 2009.** Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *The lancet oncology*. 2009, Bd. 10, 9, S. 855–864.
- Gajdos, P. 1994.** Intravenous immune globulin in myasthenia gravis. *Clinical and Experimental Immunology*. 1994, Bd. 97, Suppl 1, S. 49-51.
- Gajdos, P., et al. 2005.** Treatment of Myasthenia Gravis Exacerbation With Intravenous Immunoglobulin: A Randomized Double-blind Clinical Trial. *Arch Neurol*. 2005, Bd. 62, 11, S. 1689-1693.
- Gluckman, E., et al. 1997.** Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. 1997, Bd. 337, 6, S. 373–381.
- Glucksberg, H., et al. 1974.** Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974, Bd. 18, 4, S. 295-304.

-
- Gratwohl, A., et al. 1995.** Acute graft-versus-host disease: grade and outcome in patients with chronic myelogenous leukemia. Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1995, Bd. 86, 2, S. 813 -818.
- Hahn, T., et al. 2008.** Risk Factors for Acute Graft-Versus-Host Disease After Human Leukocyte Antigen–Identical Sibling Transplants for Adults With Leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2008, Bd. 26, 35, S. 5728-5734.
- Handgretinger, R., et al. 1999.** Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1999, Bd. 872, 1, S. 351-362.
- Hartung, H.P. 2008.** Advances in the understanding of the mechanism of action of IVIg. *Journal of neurology*. 2008, Bd. 255, 3, S. 3-6.
- Hayes-Lattin, B., et al. 2004.** Pure red cell aplasia associated with parvovirus B19 infection occurring late after allogeneic bone marrow transplantation. *American Journal of Hematology*. 2004, Bd. 75, 3, S. 142-145.
- Hedlund-Treutiger, I., Henter, J. und Elinder, G. 2003.** Randomized study of IVIg and high-dose dexamethasone therapy for children with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Hematology & Oncology*. 2003, Bd. 25, 2, S. 139-144.
- Hill, G.R. und Ferrara, J.L. 2000.** The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 2000, Bd. 95, 9, S. 2754-2759.
- Horowitz, M., et al. 1990.** Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990, Bd. 75, 3, S. 555 -562.

Hughes, R. 2008. The role of IVIg in autoimmune neuropathies: the latest evidence.

Journal of neurology. 2008, Bd. 255, 3, S. 7-11.

Isobe, Y., et al. 2004. Successful high-titer immunoglobulin therapy for persistent parvovirus B19 infection in a lymphoma patient treated with rituximab-combined chemotherapy. *American Journal of Hematology.* 2004, Bd. 77, 4, S. 370-373.

Jacobson, P., et al. 2009. Comparison of two mycophenolate mofetil dosing regimens after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2009, Bd. 44, 2.

Joëlle de Grandmont, M., et al. 2003. Intravenous immunoglobulins induce the in vitro differentiation of human B lymphocytes and the secretion of IgG. *Blood.* 2003, Bd. 101, 8, S. 3065 -3073.

Jolles, S., Sewell, W.A.C. und Misbah, S.A. 2005. Clinical uses of intravenous immunoglobulin. *Clinical and Experimental Immunology.* 2005, Bd. 142, 1, S. 1-11.

Katz U., Achiron A., Sherer, Y. und Shoenfeld, Y. 2007. Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmunity reviews.* 2007, Bd. 6, 4, S. 257–259.

Kawase, T., et al. 2009. HLA Mismatch Combinations Associated with Decreased Risk of Relapse: Implications for the Molecular Mechanism. *Blood.* 2009, Bd. 113, 12, S. 2851-2858.

Kazatchkine M.D., Kaversi S.V. 2001. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. 2001, Bd. 345, 10, S. 747–755.

-
- Kernan, N.A., et al. 1986.** Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-v-host disease. *Blood*. 1986, Bd. 68, 3, S. 770-773.
- Kolb, H.J. 2008.** Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood*. 2008, Bd. 112, 12, S. 4371 -4383.
- Kolb, H.J., et al. 1990.** Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*. 1990, Bd. 76, 12, S. 2462 -2465.
- Kolb, H.J., et al. 1995.** Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia [see comments]. *Blood*. 1995, Bd. 86, 5, S. 2041 - 2050.
- Kolb, H.J., et al. 1990.** Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990, Bd. 75, 3, S. 555 -562.
- Kröger, N. und Zander, A. 2004.** *Allogene Stammzelltherapie - Grundlagen, Indikationen und Perspektiven*. Bremen : UNI-MED Verlag AG, 2004. ISBN 3-89599-792-7.
- Krowak, M.J., Rosenow, E.C. und Hoagland, H.C. 1985.** Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest*. 1985, Bd. 87, 2, S. 237-246.
- Laupland, K.B., Kirkpatrick, A.W. und Delaney, A. 2007.** Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis*. *Critical care medicine*. 2007, Bd. 35, 12, S. 2686–2692.

-
- Lee, M.S., et al. 1991.** A Case of Intravenous Immunoglobulin-Resistant Kawasaki Disease Treated with Methotrexate. *Yonsei Medical Journal*. 1991, Bd. 43, 4, S. 527-532.
- Levine, J.E., et al. 2008.** Etanercept plus methylprednisolone as initial therapy for acute graft-versus-host disease. *Blood*. 2008, Bd. 111, 4, S. 2470-2475.
- Link H. et al. 1997.** Transplantation of hematopoietic stem cells. II: Indication for Transplantation of hematopoietic stem cells after myeloablative therapy. *Medizinische Klinik*. 1997, Bd. 92, 9, S. 534-545.
- Link, H., et al. 1997.** Transplantation of hematopoietic stem cells. I: Definitions, principle indications, complications. *Medizinische Klinik*. 1997, Bd. 92, 8, S. 480-491.
- Ljungman, P. 2008.** CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone marrow transplantation*. 2008, Bd. 42, S. 70-72.
- Lorenz, E., et al. 1951.** Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *Journal of the National Cancer Institute*. 1951, Bd. 12, 1, S. 197.
- Massenkeil, G., et al. 2002.** Basiliximab is well tolerated and effective in the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2002, Bd. 30, S. 899-903.
- McDonald, G.B., et al. 1993.** Veno-occlusive Disease of the Liver and Multiorgan Failure after Bone Marrow Transplantation: A Cohort Study of 355 Patients. *Annals of Internal Medicine*. 1993, Bd. 118, 4, S. 255-267.

-
- Mohty, B. und Mohty, M. 2011.** Long-term complications and side effects after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an update. *Blood Cancer Journal*. 2011, Bd. 1, 4, S. 16.
- Molineux, G., et al. 1990.** Transplantation potential of peripheral blood stem cells induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1990, Bd. 76, 10, S. 2153 -2158.
- Nagler, A., et al. 2000.** Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. 2000, Bd. 25, S. 1021-1028.
- Nakhoul, I.N., Kozuch, P. und Varma, M. 2006.** Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clinical Advances in Hematology and Oncology*. 2006, Bd. 4, 2, S. 136.
- Nash, R.A., et al. 1992.** Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood*. 1992, Bd. 80, 7, S. 1838-1845.
- Nash, R.A., et al. 1995.** Tacrolimus (FK506) alone or in combination with methotrexate or methylprednisolone for the prevention of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from HLA-matched siblings: a single-center study. *Blood*. 1995, Bd. 85, 12, S. 3746-3753.
- Negi V.S., Elluru S., et al. 2007.** Intravenous immunoglobulin: an update on the clinical use and mechanisms of action. *Journal of Clinical Immunology*. 2007, Bd. 27, 3, S. 233-245.

-
- Newburger, J.W., et al. 1991.** A single intravenous infusion of gamma globulin as compared with four infusions in the treatment of acute Kawasaki syndrome. *New England journal of medicine*. 1991, Bd. 324, 23, S. 1633–1639.
- Nigro, G.et al. 2005.** Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *The New England Journal of Medicine*. 2005, Bd. 353, 13, S. 1350-1362.
- Ottinger, H., et al. 2006.** Entwicklungen in der hämatopoetischen Stammzelltransplantation. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006, Bd. 103, 37, S. 2381-2386.
- Patriarca, F., et al. 2004.** Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2004, Bd. 89, 11, S. 1352-1359.
- Pildal, J. und Gøtzsche, P.C. Juli 01 , 2004.** Polyclonal Immunoglobulin for Treatment of Bacterial Sepsis: A Systematic Review. *Clinical Infectious Diseases*. Juli 01 , 2004, Bd. 39, 1, S. 38 -46.
- Pilz, G., et al. 1994.** Early sepsis treatment with immunoglobulins after cardiac surgery in score-identified high-risk patients. *Chest*. 1994, Bd. 105, 1, S. 76 -82.
- Prindull, G. und Prindull, B. 1978.** Haematopoietic Stem Cells (CFUc) in Human Cord Blood. *Acta Paediatrica*. 1978, Bd. 4, 67, S. 413-416.
- Przepiorka, D., et al. 1999.** Practical considerations in the use of tacrolimus for allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 1999, Bd. 24, 10, S. 1053-1056.
- Przepiorka, D., et al. 1999.** Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 1999, Bd. 94, 4, S. 1465-1470.

-
- Raanani, P., et al. 2009.** Immunoglobulin prophylaxis in hematopoietic stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*. 2009, Bd. 27, 5, S. 770-781.
- Ranganathan, K., et al. 2009.** Cytomegalovirus immunoglobulin decreases the risk of cytomegalovirus infection but not disease after pediatric lung transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2009, Bd. 28, 10, S. 1050-1056.
- Reich, G., et al. 2001.** Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. *Bone Marrow Transplantation*. 2001, Bd. 27, 5, S. 525-529.
- Remberger, M., et al. 2007.** Risk factors for acute graft-versus-host disease grades II–IV after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with unrelated donors—a single centre study. *Bone Marrow Transplantation*. 2007, Bd. 41, 4, S. 377-405.
- Remberger, M., et al. 2002.** Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2002, Bd. 8, 12, S. 674-682.
- Ringdén, O., et al. 1993.** Methotrexate, cyclosporine, or both to prevent graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplants for early leukemia? *Blood*. 1993, Bd. 81, 4, S. 1094-1101.

-
- Ringdén, O., et al. 1999.** Peripheral Blood Stem Cell Transplantation From Unrelated Donors: A Comparison With Marrow Transplantation. *Blood*. 1999, Bd. 94, 2, S. 455-464.
- Ruutu, T., et al. 2000.** Cyclosporine, methotrexate, and methylprednisolone compared with cyclosporine and methotrexate for the prevention of graft-versus-host disease in bone marrow transplantation from HLA-identical sibling donor: a prospective randomized study. *Blood*. 2000, Bd. 96, 7, S. 2391-2398.
- Saliba, R.M., et al. 2007.** Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood*. 2007, Bd. 109, 7, S. 2751-2758.
- Santos, G.W. 1982.** Bone marrow transplantation: current results in leukemia. *The Yale Journal of Biology and Medicine*. 1982, Bd. 55, 5-6, S. 477-485.
- Sayer, H.G., et al. 1994.** Increased risk of infection in marrow transplant patients receiving methylprednisolone for graft-versus-host disease prevention. *Blood*. 1994, Bd. 84, 4, S. 1328-1332.
- Schmid, C., et al. 2008.** High antileukemic efficacy of an intermediate intensity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in patients with high-risk acute myeloid leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplantation*. 2008, Bd. 41, 8, S. 721-727.
- Schots, R., et al. 1998.** Monitoring of C-reactive protein after allogeneic bone marrow transplantation identifies patients at risk of severe transplant-related complications and mortality. *Bone marrow transplantation*. 1998, Bd. 22, 1, S. 79-85.

-
- Schots, R., et al. 2000.** Proinflammatory cytokines and their role in the development of major transplant-related complications in the early phase after allogeneic bone marrow transplantation. *Leukemia*. 2000, Bd. 17, 6, S. 1150-1156.
- Schub, N., et al. 2011.** Therapy of steroid-refractory acute GVHD with CD52 antibody alemtuzumab is effective. *Bone Marrow Transplant*. 2011, Bd. 46, 1, S. 143-147.
- Sharma, V.R., Fleming, D.R. und Slone, S.P. 2000.** Pure red cell aplasia due to parvovirus B19 in a patient treated with rituximab. *Blood*. 2000, Bd. 96, 3, S. 1184 - 1186.
- Shulman, H.M., et al. 1980.** Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American journal of medicine*. 1980, Bd. 69, 2, S. 204-217.
- Sorensen, P.S. 2003.** Treatment of multiple sclerosis with intravenous immunoglobulin: review of clinical trials. *Neurological Sciences*. 2003, Bd. 24, S. 227-230.
- Stangel, M., et al. 2000.** Placebo controlled pilot trial to study the remyelinating potential of intravenous immunoglobulins in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2000, Bd. 68, 1.
- Storb, R., et al. 1997.** Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation May Be Associated With a High Risk of Chronic Graft-Versus-Host Disease. *Blood*. 1997, Bd. 90, 12, S. 4705-4709.
- Storb, R., et al. 2005.** Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia*. 2005, Bd. 20, 1, S. 128-135.

-
- Storb, R.F., et al. 2001.** Non-Myeloablative Transplants for Malignant Disease. *ASH Education Program Book*. 2001, Bd. 2001, 1, S. 375 -391.
- Sullivan K.M., E. Kansu, et al. 1998.** Intravenous immunoglobulin and the risk of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 1998, Bd. 4, 1, S. 20-26.
- Sullivan K.M., Kopecky, K.J., et al. 1990.** Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation. *The New England Journal of Medicine*. 1990, Bd. 323, 11, S. 705-712.
- Sullivan K.M., Storek J., et al. 1996.** A controlled trial of long-term administration of intravenous immunoglobulin to prevent late infection and chronic graft-vs.-host disease after marrow transplantation: clinical outcome and effect on subsequent immune recovery. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 1996, Bd. 2, 1, S. 44-53.
- Sullivan, K.M. 1996.** Immunomodulation in allogeneic marrow transplantation: use of intravenous immune globulin to suppress acute graft-versus-host disease. *Clinical and experimental immunology*. 1996, Bd. 104, 1, S. 43.
- Urbano-Ispizua, A., et al. 2002.** Risk factors for acute graft-versus-host disease in patients undergoing transplantation with CD34+ selected blood cells from HLA-identical siblings. *Blood*. 2002, Bd. 100, 2, S. 724-727.
- Van Lint, M.T., et al. 1998.** Early treatment of acute graft-versus-host disease with high- or low-dose 6-methylprednisolone: a multicenter randomized trial from the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Blood*. 1998, Bd. 92, 7, S. 2288-2293.

-
- Vargas-Diez, E., et al. 2003.** Analysis of risk factors for acute cutaneous graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *British Journal of Dermatology*. 2003, Bd. 148, 6, S. 1129-1134.
- Vucic S., Black K. R., Chong, P.S.T. und Cros, D. 2004.** Multifocal motor neuropathy. Decrease in conduction blocks and reinnervation with long-term IVIg. *Neurology*. 2004, Bd. 63, 7, S. 1264-1269.
- Wah, T.M., et al. 2003.** Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Br J Radiol*. 2003, Bd. 76, 906, S. 373-379.
- Wallace, C.A., et al. 2000.** Initial Intravenous Gammaglobulin Treatment Failure in Kawasaki Disease. *Pediatrics*. 2000, Bd. 105, 6, S. 78.
- Wandroo, F., et al. 2004.** Successful use of Campath-1H in the treatment of steroid refractory liver GvHD. *Bone Marrow Transplant*. 2004, Bd. 34, 3, S. 285-287.
- Werdan, K. 2006.** Immunoglobulin treatment in sepsis-Is the answer "no"? *. *Critical Care Medicine*. 2006, Bd. 34, 5, S. 1542-1544.
- Wims, K., et al. 1982.** Knochenmarktransplantation bei Patienten mit Leukämien. *Journal of Molecular Medicine*. 1982, Bd. 20, 60, S. 1279-1287.
- Wingard, J.R., et al. 1988.** Interstitial pneumonitis following autologous bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1988, Bd. 46, 1, S. 61-65.
- Wolff S.N., Fay J.W., et al. 1993.** High-dose weekly intravenous immunoglobulin to prevent infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation or severe myelosuppressive therapy. A study of the American Bone Marrow Transplant Group. *Annals of Internal Medicine*. 1993, Bd. 118, 12, S. 937-942.

-
- Yakoub-Agha, I., et al. 2006.** Allogeneic Marrow Stem-Cell Transplantation From Human Leukocyte Antigen–Identical Siblings Versus Human Leukocyte Antigen–Allelic–Matched Unrelated Donors (10/10) in Patients With Standard-Risk Hematologic Malignancy: A Prospective Study From the French. *JCO*. 2006, Bd. 24, 36, S. 5695-5702.
- Zaja, F., et al. 2007.** Treatment of refractory chronic GVHD with rituximab: a GITMO study. *Bone Marrow Transplant*. 2007, Bd. 40, 3, S. 273-277.
- Zakrzewski, J.L., et al. 2006.** Adoptive transfer of T-cell precursors enhances T-cell reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Nature medicine*. 2006, Bd. 12, 9, S. 1039–1047.
- Zikos, P., et al. 1998.** A randomized trial of high dose polyvalent intravenous immunoglobulin (HDIgG) vs. Cytomegalovirus (CMV) hyperimmune IgG in allogeneic hemopoietic stem cell transplants (HSCT). *Haematologica*. 1998, Bd. 83, 2, S. 132-137.

Eidesstattliche Versicherung

Berand, Oliwia Katarzyna

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Hochdosierte intravenöse Immunglobuline in der Primärtherapie der akuten GvHD nach allogener hämatopoetischer Stammzell-Transplantation: Ergebnisse einer retrospektiven Analyse“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand